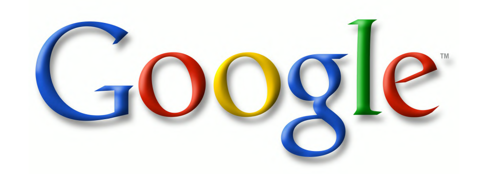
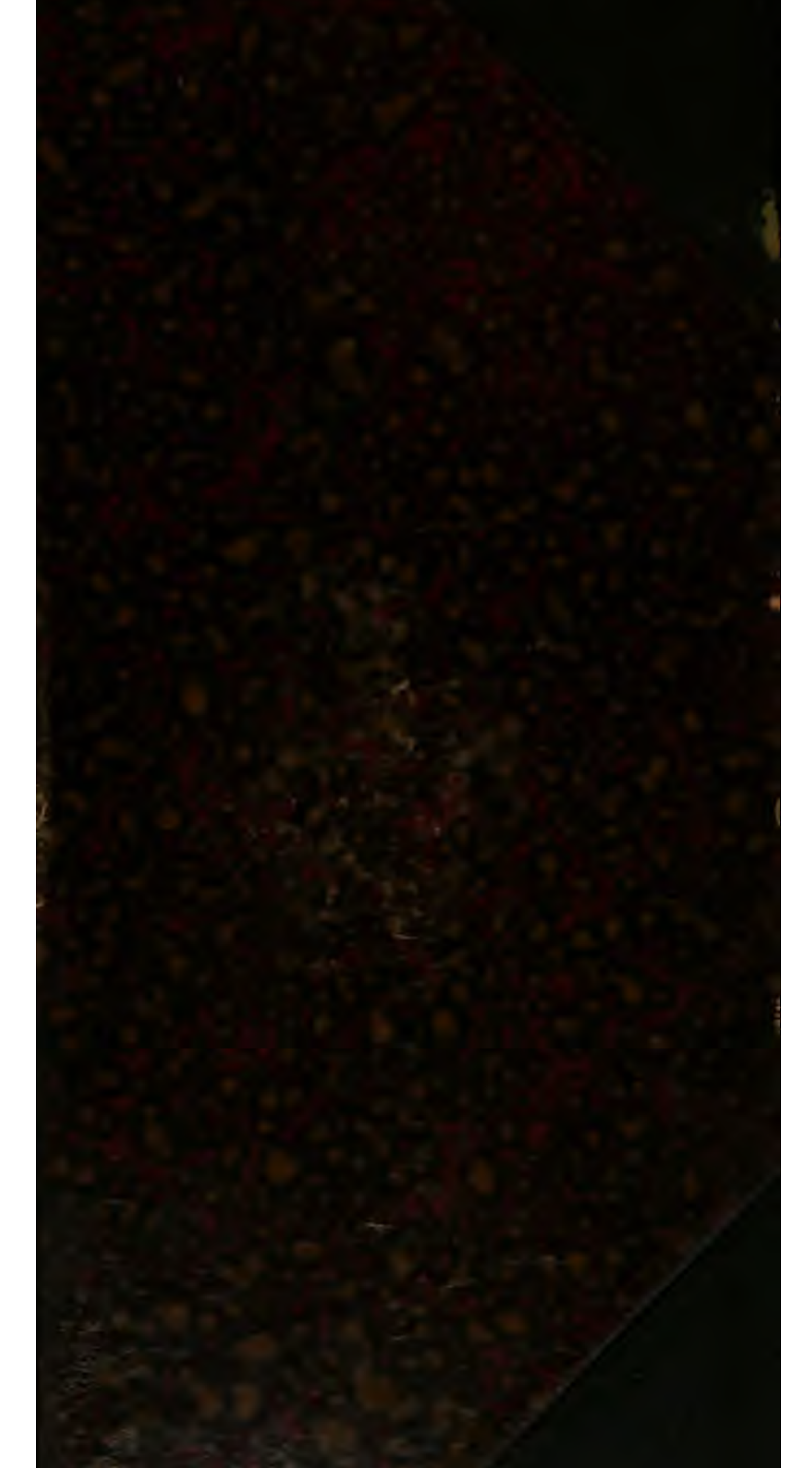
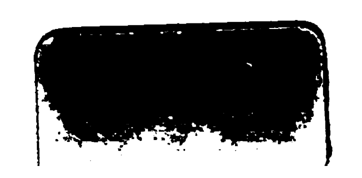






ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

ARCHIVES

DE

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

ET

D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

FONDÉES

Par J.-M. CHARCOT

PUBLIÉES PAR MM.

GRANCHER, JOFFROY, LÉPINE, STRAUS

Secrétaire de la rédaction : R. WURTZ

1re SÉRIE. — TOME HUITIÈME. — 1896.

Contenant 7 planches en noir et en couleur
et 30 figures dans le texte.

PARIS

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—

1896

ARCHIVES
DE
MÉDECINE EXPÉRIMENTALE
ET
D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LA RECHERCHE DE LA TOXICITÉ

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE ET TOXICITÉ VRAIE

PAR MM.

A. JOFFROY et **R. SERVEAUX**

Professeur de la clinique des maladies mentales.

Chef de laboratoire à l'asile Sainte-Anne.

Nous avons montré dans un mémoire antérieur[1], présenté au Congrès des médecins aliénistes et neurologistes tenu à Bordeaux en août 1895, que l'on devait modifier et préciser les méthodes généralement adoptées pour la détermination des équivalents toxiques des corps liquides et des substances solubles.

Nous avons actuellement l'intention d'indiquer d'une façon plus complète quelques-unes des conditions expérimentales les plus importantes dans lesquelles on doit se placer pour mesurer d'une façon rigoureuse ces équivalents

1. *Archives de méd. exp. et d'anat. path.*, n° 5, 1er septembre 1895.

toxiques, en insistant seulement sur les circonstances expérimentales qui, bien qu'absolument nécessaires, ont été jusqu'ici méconnues ou dédaignées.

La toxicité doit être regardée en effet comme une propriété fixe des corps aussi immuable que leur densité, et, par suite, on doit pouvoir arriver à trouver un procédé de mensuration exact de cette toxicité.

C'est ce but que nous nous sommes proposé, et nous pensons avoir réussi à donner des solutions satisfaisantes aux principaux problèmes que soulève la question.

Jusqu'ici, tous les expérimentateurs s'étaient placés dans des conditions choisies arbitrairement, aussi ne doit-on pas s'étonner de voir leurs résultats varier avec ces conditions, et il ne pouvait pas en être autrement.

Les phénomènes biologiques, comme les phénomènes physico-chimiques, ne se reproduisent identiques à eux-mêmes que lorsque les conditions expérimentales sont exactement les mêmes.

Or, il n'est point commode de réaliser cette nécessité des conditions expérimentales toujours identiquement les mêmes.

Chaque expérimentateur en particulier a cru donner un procédé répondant à ce desideratum, mais le problème est fort complexe, et, bien qu'abordé de tous côtés, souvent par les savants les plus compétents, nous allons montrer que les solutions qui en ont été données sont inexactes, que les procédés indiqués sont défectueux par quelque côté important, et, par suite, conduisent à des résultats inexacts, insuffisants, et souvent non comparables.

Nous indiquerons en même temps les modifications que nous avons apportées de notre côté à ces méthodes de mensuration, de façon à les rapprocher autant que possible des conditions qui réaliseraient le « toutes choses égales d'ailleurs » des mathématiciens.

Actuellement, nous croyons que notre procédé ne laisse subsister, comme conditions différentes, dans la totalité de nos expériences, qu'un seul élément : la résistance variable des animaux soumis à l'expérimentation.

Nous montrerons que lorsqu'on choisit ces animaux

d'une façon convenable, cette seule cause d'erreur devient très minime, et peut être négligée, au moins dans la plupart des cas.

I. — TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

DÉFINITION DE L'ÉQUIVALENT TOXIQUE. — Tout d'abord, il nous faut bien définir ce que nous entendons par équivalent toxique d'un corps. La définition la plus satisfaisante de l'équivalent toxique qui ait été donnée jusqu'ici est celle de M. Bouchard qui dit :

« L'équivalent toxique est la quantité de matière toxique capable de tuer un kilogramme d'animal vivant. »

Cette définition n'est susceptible d'aucune critique dans les termes employés, mais elle n'est pas suffisamment explicite, car sous cette forme elle ne contient aucune indication expérimentale définie.

L'énoncé de M. Bouchard doit donc être précisé, si l'on veut éviter les interprétations différentes et, par suite, les conditions expérimentales particulières à chaque auteur qui cherchera à l'appliquer pour donner un procédé de mesure de l'équivalent toxique.

Aussi dirons-nous[1] :

L'équivalent toxique d'un corps est la quantité minima de matière toxique qui, CONTENUE ENTIÈREMENT A UN MOMENT DONNÉ DANS LE SANG D'UN ANIMAL, *tue fatalement 1 kilogramme de matière vivante.*

NÉCESSITÉ DE LA PRÉSENCE DE LA TOTALITÉ DU POISON DANS LE SANG. — En premier lieu, nous allons montrer que la présence actuelle de la totalité du poison dans le sang, milieu intérieur de l'animal soumis à l'expérience, est absolument indispensable.

Nous avons établi, par exemple, sur de très nombreuses expériences qui sont toutes concordantes, que l'équivalent de la toxicité expérimentale du furfurol mesuré avec le chien avait pour valeur moyenne 0,215.

1. M. Joffroy a déjà donné pour la première fois cet énoncé de l'équivalent toxique dans la leçon d'ouverture de la clinique des maladies mentales (novembre 1895).

Nous n'insistons pas pour le moment sur cette détermination, car nous nous proposons d'exposer ultérieurement et d'une façon complète cette étude de la toxicité du furfurol et des phénomènes pathologiques qu'il produit.

Retenons simplement le fait que nous venons d'énoncer, à savoir : que la mesure de l'équivalent de la toxicité expérimentale du furfurol nous a toujours donné, sur le chien comme sur le lapin[1], des résultats remarquables par leur constance.

Prenons maintenant une de nos expériences qui diffère notablement de toutes les autres et qui donne des résultats tout à fait discordants, et résumons-la :

On injecte le 30 septembre 1895, à un chien de six mois en bonne santé et pesant $13^{kgr},170$, une solution au $1/1000^e$ de furfurol dans l'eau. (Cette solution était, comme nous l'avons indiqué, additionnée d'extrait de sangsues et de chlorure de sodium — sangsues, 8 pour 1 litre — NaCl, 8 grammes p. 1000.)

Dès le début de l'injection, qu'on fait très lentement et très régulièrement (l'animal reçoit $30^{cm^3},61$ de solution par minute, soit $2^{cm^3},61$ par minute et par kilogramme), l'animal se plaint et s'agite.

Après quarante-deux minutes d'injection, l'animal commence à uriner abondamment et il ne cesse pas jusqu'à la fin de l'expérience qui dure deux cent cinquante-neuf minutes; c'est à ce moment que la mort survient. La quantité d'urine émise, pendant les deux cent dix-sept dernières minutes, s'élève exactement à 4 litres.

Nous ne rapportons de cette expérience que ce qui est relatif à l'excrétion continue de l'urine, laissant systématiquement de côté dans le présent mémoire tout ce qui n'est pas nécessaire à notre démonstration.

La quantité totale d'urine émise étant exactement de *quatre litres*, l'animal a conservé dans son organisme $3^{lit},930$ de liquide.

En calculant dans ces conditions l'équivalent toxique du furfurol, on arrive au nombre $0^{gr},60$ (!).

Mais est-ce bien cela l'équivalent toxique?

Qu'on nous passe une comparaison, peut-être un peu triviale, mais qui fera bien comprendre la situation de l'expérimentateur en cette occurrence et la raison des réserves que nous apportons en pareil cas.

1. Voir la communication au Congrès de Bordeaux (*Archiv.*, n° 5).

Nous sommes ici dans la situation d'un individu voulant évaluer à l'aide d'une mesure exacte la capacité d'un vase fêlé et perdant constamment du liquide.

Quand il aura rempli le vase, donnera-t-il comme mesure de la capacité le nombre d'unités de liquide qu'il aura versées. Il est évident que ce serait absolument faux.

Il est certain que le nombre trouvé est en relation pourtant avec la capacité vraie, bien certainement; mais il dépend aussi de la vitesse de remplissage avec laquelle varie la quantité perdue.

Plus l'on remplira lentement, et plus il s'échappera de liquide, et plus en même temps la capacité paraîtra grande.

N'est-ce pas identiquement notre cas ici?

Nous injectons du poison à l'animal d'un côté, mais en même temps cet animal se débarrasse d'une certaine quantité de matière qui, par cela même qu'elle est éliminée, ne peut plus agir.

Et si, en particulier, la vitesse d'élimination était égale à la vitesse d'injection, on pourrait continuer théoriquement l'injection indéfiniment sans empoisonner l'animal.

QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par minute et par kilogramme (1).	QUANTITÉ D'URINE émise pendant la durée de l'expérience	ÉQUIVALENT TOXIQUE
(α) 0,0076	20	0,20
(β) 0,0053	260	0,23
(γ) 0,0032	806	0,41
(δ) 0,0026	4 000	0,60

(1) Tous nos nombres sont exprimés en grammes. De plus nous exprimons toujours les vitesses d'injection par les quantités d'agent toxique injectées par minute et par kilogramme car c'est à notre sens le seul nombre qui soit important.

D'ailleurs, nous pouvons donner des preuves de l'analogie que nous venons d'établir, car il nous suffit de montrer que dans le cas de déperdition par voie rénale, plus l'injection sera lente, plus la quantité de poison perdu sera forte et plus l'équivalent toxique paraîtra élevé, ainsi que nous l'avons dit plus haut. Or, c'est ce qui ressort du tableau précédent qui nous dispense d'insister davantage.

Ce tableau met bien en évidence l'augmentation parallèle du chiffre qui représenterait l'équivalent toxique et de l'excrétion urinaire, c'est-à-dire de l'élimination du poison.

Nous pensons donc être autorisés à dire que si pendant la durée de l'expérience il y a élimination notable du poison, on doit conclure que le nombre trouvé est inexact et ne représente en aucune façon l'équivalent toxique, mais lui est supérieur, et d'autant plus que l'élimination a été plus grande. Nous n'avons parlé que de l'élimination par le rein parce que c'est en général de beaucoup la plus importante. Il est évident que ce que nous venons d'établir s'applique aux autres émonctoires, en particulier au poumon qui prend une grande importance si l'on expérimente sur des substances très volatiles comme l'aldéhyde ordinaire[1].

Vitesse de l'injection. — On peut déduire de ce que nous venons de voir, qu'il faut faire l'injection assez vite pour que pendant le cours d'une expérience, l'élimination ne puisse pas intervenir.

Voyons maintenant s'il y a une limite à la vitesse de l'injection.

Pour ne point apporter ici une réponse déduite d'expériences antérieures par des raisonnements plus ou moins exacts, nous avons abordé tout simplement le problème par la voie expérimentale, et nous avons injecté du furfurol de plus en plus vite, d'abord à des chiens, puis à des lapins.

Pour réaliser cette augmentation de vitesse dans l'injection du produit toxique, nous avons mis en œuvre deux procédés :

1° Nous augmentions la vitesse de l'injection et nous nous servions de la même solution de furfurol.

1. La nécessité de la présence de la totalité du poison dans le sang montre bien que si l'on veut faire des mensurations exactes, il faut adopter exclusivement les injections intra-veineuses et rejeter les injections sous-cutanées et intra-musculaires. Dans les injections interstitielles, en effet, on connait bien la quantité de poison injectée, mais comme on ne sait rien sur la vitesse de résorption et les variations de cette vitesse, on ne peut évaluer à aucun moment a dose du poison contenue dans le sang. De plus, pendant la durée de cette résorption, une certaine quantité du poison est rejetée au dehors de l'organisme par l'élimination, ce qui augmente encore l'incertitude des résultats.

2° Nous gardions la même vitesse d'injection, mais nous augmentions progressivement le titre des solutions de furfurol.

Comme nous avons obtenu des résultats tout à fait analogues, nous allons les donner en bloc, nous réservant de revenir plus tard sur les avantages et les inconvénients de chacune de ces méthodes.

Or voici sous forme de tableaux les résultats obtenus :

I. — CHIENS.

Vitesse d'injection (quantité de furfurol injectée par minute et par kgr. d'animal.)	Équivalent toxique expérimental. —
0,0076	0.20
0,0156	0,29
0,0390	0,46
0,1221	0,85

II. — LAPINS.

0,0011	0,11
0,0012	0,18
0,0404	0,28
0,0570	0,45
0,2419	0,72

Il résulte immédiatement, aussi bien des expériences sur les lapins que des expériences sur les chiens, que l'équivalent toxique expérimental augmente avec la vitesse d'injection.

Comment expliquer ces faits qui semblent au premier abord contredire les résultats expérimentaux déjà connus[1] ?

A notre avis, rien n'est plus simple : quand on fait une injection rapide, on fait pénétrer trop vite le poison dans le corps de l'animal, et la matière toxique n'a pas le temps d'agir d'une façon complète, aussi faut-il en injecter une plus grande quantité, d'autant plus grande que l'injection a été elle-même plus rapide.

Mais quelle que soit la valeur de notre explication, les résultats expérimentaux sont bien nets; par conséquent, dans la recherche de l'équivalent toxique expérimental, il y

1. Nous verrons plus tard comment l'on peut expliquer ces résultats contradictoires qui semblent paradoxaux : la notion de la *toxicité de la vitesse* paraissant en effet incompatible avec nos expériences personnelles; et nous établirons que la contradiction n'est qu'apparente.

aura uue vitesse de choix qu'il faudra toujours adopter : *On doit faire l'injection le plus lentement possible pour que le poison puisse agir sur l'organisme d'une façon aussi complète que possible, mais il y a une limite à cette lenteur, car il faut, comme nous l'avons démontré, avoir terminé l'injection avant qu'il ait pu se produire une excrétion notable du poison.*

C'est la constatation de cette excrétion qui montrera de suite que l'on a fait l'injection trop lentement.

II. — TOXICITÉ VRAIE

Toxicité expérimentale et toxicité vraie. — Les expériences que nous venons d'exposer nous ont conduit à distinguer la *toxicité vraie* de la *toxicité expérimentale.*

Quand on recherche l'équivalent toxique d'un corps, on injecte la matière toxique jusqu'à la mort de l'animal constatée par l'arrêt du cœur et de la respiration parce qu'on a là un point de repère commode. On a alors la mesure, non de la *toxicité vraie*, mais de ce que nous proposons d'appeler la *toxicité expérimentale*, car il est évident qu'on a injecté trop de poison et que par suite l'équivalent toxique trouvé est toujours trop fort. On conçoit fort bien, en effet, que si l'on avait arrêté l'injection quelques instants avant la mort, l'animal n'aurait pas survécu et que par conséquent on a introduit dans son corps une quantité de poison superflue. Il y a donc lieu de chercher à déterminer l'instant précis où l'animal a reçu exactement la quantité de poison suffisante et nécessaire pour mourir; de telle façon que, si l'on arrête l'injection à ce moment, la mort survient à bref délai.

Aussi distinguerons-nous dorénavant deux équivalents toxiques distincts :

1° L'*équivalent toxique expérimental* mesurant la *toxicité expérimentale* (c'est celui dont les expérimentateurs ont presque toujours parlé) : c'est la quantité de matière toxique qu'on peut injecter pour amener la mort d'un kilogramme d'animal lorsqu'on continue l'injection jusqu'au moment de la mort constatée par la dernière respiration.

2° L'*équivalent toxique vrai*, qui mesure la *toxicité vraie :*

c'est la quantité de matière toxique qui est nécessaire et *suffisante* pour amener par elle-même la mort d'un kilogramme d'animal dans un court délai.

Ce second équivalent toxique, l'*équivalent toxique vrai*, est de beaucoup le plus important à tous les points de vue : physiologie pathologique, thérapeutique, toxicologie, hygiène, etc. ; nous y reviendrons tout à l'heure, mais il ne faut pas dédaigner pour cela l'équivalent toxique expérimental, car, dans nombre de cas, ce sera le seul que nous pourrons déterminer : la recherche de la toxicité vraie exigeant des tâtonnements, des expériences multiples qui supposent qu'on a une grande quantité de matière toxique à sa disposition.

Aussi quand on aura à déterminer l'équivalent toxique d'un corps dont on ne possédera qu'une petite quantité, on sera forcé de se contenter de l'équivalent toxique expérimental qu'on peut déterminer à coup sûr.

D'ailleurs nous nous réservons de faire connaître ultérieurement les relations qui existent entre les équivalents toxiques expérimentaux et les équivalents toxiques vrais.

Détermination de la toxicité vraie. — D'une façon générale on recherche la toxicité vraie en injectant à un animal une quantité de poison déterminée et en observant les phénomènes produits. Si l'animal après des accidents quelconques, même extrêmement graves, se rétablit, on n'a pas atteint la dose toxique vraie. Si l'animal meurt rapidement on a atteint cette dose toxique ou on l'a dépassée, et ici les différences de résistances individuelles qui gênent tant dans la détermination de la toxicité expérimentale nous sont d'un grand secours.

On comprend en effet aisément que si pour une dose déterminée les animaux se rétablissent toujours, on est au-dessous de l'équivalent toxique vrai, car ce dernier correspond, comme nous l'avons vu, à la *dose la plus faible qui est capable de tuer un kilogramme d'animal.*

Si au contraire pour une autre dose les animaux meurent toujours, on ne sait pas si on n'a pas dépassé cette dose mini-

mum. Par conséquent l'équivalent toxique vrai sera caractérisé par ce fait : que la plupart du temps les animaux mourront dans un temps très court, mais qu'*un très petit nombre* des animaux survivront soit un temps plus ou moins long, soit définitivement à l'injection de cette dose. Les survivants seront les animaux dont la résistance sera légèrement supérieure à la résistance moyenne.

Nous disons légèrement supérieure, car pour ces animaux plus résistants il suffit d'augmenter de très peu la dose toxique pour produire la mort, les doses toxiques vraies étant comprises entre des limites très resserrées.

Méthode expérimentale. — Nous ne voulons pas répéter à propos des toxicités vraies ce que nous avons dit dans notre précédent mémoire (qui avait trait exclusivement aux toxicités expérimentales), car toutes nos conclusions sont encore ici applicables.

Il faut éviter les coagulations (nous avons montré comment on pouvait le faire, nous n'y reviendrons pas), ces coagulations donnant des résultats absolument livrés au hasard et faussant toutes les expériences.

Mais nous insisterons sur l'emploi du vase de Mariotte pour les injections, car nous sommes persuadés de son utilité, de sa nécessité (nous serions tentés de dire de son *indispensabilité*, si nous ne voulions éviter de faire ce néologisme) dans certains cas.

M. Daremberg annonce que, « lorsqu'on a l'habitude de faire des injections intra-veineuses avec une grosse seringue de cinquante ou soixante centimètres cubes, on règle son débit avec la plus grande aisance et une constance suffisante à cet égard. La longue expérience personnelle, dit-il, peut suppléer à la précision de l'automatisme [1]. » Nous trouvons cette opinion mal fondée et nous allons le prouver par quelques expériences inédites sur les toxicités vraies.

Ayant recherché la toxicité vraie de l'alcool éthylique (c'est-à-dire la quantité d'alcool suffisante pour produire la mort à bref délai) en faisant nos injections à l'aide d'une

1. E. Daremberg, *Archives de médecine expérimentale* (novembre 1895).

seringue à vis, nous avons trouvé pour équivalent toxique 3,50, c'est-à-dire un nombre très voisin de celui indiqué par M. Bouchard, qui, lui aussi, s'est servi de la seringue dans ses expériences. Mais nous savions déjà qu'on peut injecter avec le vase de Mariotte des quantités très supérieures d'alcool éthylique sans produire la mort[1]. Nous avons donc repris la recherche de la toxicité vraie de l'alcool éthylique avec notre vase de Mariotte et nous avons vu que l'équivalent toxique vrai était voisin de $7^{gr},50$[2].

Il y a donc une grande différence entre les doses toxiques suivant les méthodes d'injection employées, selon qu'on se sert de la seringue, de l'appareil de Roger ou du vase de Mariotte.

Quand on injecte avec la seringue ou avec l'appareil de Roger, on cherche à obtenir un débit constant et on croit être dans les meilleures conditions expérimentales quand on a réalisé cette constance du débit.

Or cela est inexact.

Et notre appareil automatique le montre très aisément.

Si l'on commence à l'aide du flacon de Mariotte une expérience avec une vitesse déterminée, on voit que généralement cette vitesse ne se maintient pas jusqu'à la fin de l'expérience.

Au bout d'un certain temps, et souvent assez vite, la vitesse d'injection se ralentit parfois considérablement, puis se rétablit au bout d'un temps plus ou moins long et reprend à peu de chose près sa valeur primitive.

Dans nos premières expériences, désirant, comme les expérimentateurs qui nous avaient précédés, obtenir une vitesse constante, nous rétablissions à chaque instant, ainsi que nous l'avons indiqué, une vitesse d'injection toujours la même.

Aujourd'hui nous nous en gardons bien et nous pensons qu'au contraire *il faut respecter ces ralentissements dans l'injection*. Il se produit en effet pendant l'injection, peut-être par l'excès de pression dans le système circulatoire, plus probablement par l'action de la substance toxique elle-

1. Nous avons déjà établi ce point dans notre mémoire antérieur.

2. Nous n'insistons pas davantage sur ces déterminations sur lesquelles nous reviendrons en étudiant complètement la *toxicité vraie* de l'alcool éthylique.

même, des *vaso-constrictions* souvent très notables, et ce sont ces vaso-constrictions énergiques qui déterminent le ralentissement de l'injection.

Vient-on à lutter contre elles, on s'expose à produire la distension exagérée ou la rupture des vaisseaux les moins résistants, d'où des œdèmes ou des lésions hémorrhagiques bien visibles, en particulier dans le poumon.

Nous avions observé fort souvent ces lésions dans nos premières expériences, maintenant nous ne les rencontrons plus que très rarement car nous n'essayons plus de vaincre cette vaso-constriction, qui toujours cesse d'elle-même assez vite et ne trouble pas les résultats.

Mais nous avons une notion exacte du phénomène, précisément à cause de notre mode d'injection, tandis que l'expérimentateur qui injecte avec la seringue se préoccupe seulement d'injecter bien régulièrement. Avec un peu d'habileté il y arrive aisément, mais comme il n'a pas conscience de cette résistance à l'injection due souvent à la vaso-constriction ou quelquefois à une réplétion trop grande du système circulatoire, il produit des lésions qu'il lui est d'ailleurs impossible d'éviter.

Avec l'appareil de Roger on se rend bien compte de ces augmentations de pression, car à certains moments il est nécessaire de déployer une force considérable pour faire pénétrer l'injection.

Mais nous avons vu que même avec la seringue il est possible de constater le phénomène, si on relie la canule au corps de la seringue par un tube de caoutchouc. On voit qu'en poussant l'injection aussi régulièrement que possible, quelle que soit d'ailleurs la lenteur de l'injection, il arrive à certains moments que la pression dans le tube de caoutchouc augmente considérablement et le distend d'une façon notable, si bien que si ce tube possède des points faibles il se produit des renflements ampullaires, parfois même des ruptures.

C'est ce phénomène qui, selon nous, se passe non seulement dans le tube de caoutchouc, là il est bien visible et facile à constater, mais encore dans le système circulatoire, et c'est

lui qui produit des lésions n'ayant aucun rapport avec la toxicité du produit expérimenté.

Il faut donc, pour éviter ces causes d'erreurs importantes, non seulement rejeter absolument la seringue ou l'appareil de Roger et se servir de l'appareil que nous avons imaginé, mais, de plus, respecter les diminutions de vitesse qui peuvent se produire pendant l'injection, et dues généralement à la vaso-constriction et quelquefois à une réplétion énorme du système circulatoire.

En résumé, nous avons été amenés au cours de nos recherches à reconnaître que l'on devait distinguer pour les corps deux toxicités :

1° La *toxicité vraie* ou *toxicité absolue* qu'on ne peut déterminer qu'au moyen d'expériences relativement assez nombreuses.

2° La *toxicité expérimentale* qu'on peut mesurer facilement avec un petit nombre d'expériences.

Enfin, laissant systématiquement de côté toutes les conditions d'expérimentation bien étudiées par les auteurs antérieurs ou par nous-mêmes (température du liquide injecté, état de l'animal soumis à l'expérience, procédé pour éviter les coagulations...) nous avons voulu mettre simplement en relief quelques conditions expérimentales dont on n'avait pas jusqu'ici tenu un compte suffisant ou qu'on avait négligé ; par exemple :

1° La *nécessité d'expérimenter assez vite pour qu'il n'y ait pas une élimination concomitante du poison.*

2° L'*usage exclusif du vase de Mariotte*[1].

Nous n'avons pas toujours justifié les propositions que nous avons émises par le détail des expériences qui nous les ont fait adopter ; on trouvera le récit de la plupart de ces expériences dans les mémoires que nous publierons ici même sur la mesure de la toxicité vraie et expérimentale de chacun des principaux alcools et aldéhydes.

1. Il est évident que lorsqu'on veut injecter seulement une très petite quantité de liquide, quelques centimètres cubes par exemple, les objections que nous avons faites à l'emploi de la seringue ne sont plus applicables et qu'on peut se servir de cette dernière.

II

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TÉTRAGÈNE

Par M. le Dr **Pierre TEISSIER**

Chef de clinique médicale, moniteur au laboratoire de pathologie expérimentale et comparée.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR STRAUS)

Depuis quelques années le *micrococcus tetragenus* de Gaffky, que certains auteurs dénomment aujourd'hui, *tetragenus septicus*, pour le différencier d'espèces morphologiquement identiques, mais saprophytes, a été l'objet d'un certain nombre de recherches expérimentales ou cliniques. Ces recherches, en nous faisant mieux connaître ses propriétés biologiques et ses effets pathogènes chez l'homme et chez les animaux, nous ont conduit à étendre dans d'assez grandes proportions, les conclusions de Gaffky qui avaient servi de base première aux descriptions classiques.

Les faits cliniques sont aujourd'hui nombreux qui signalent la présence du tétragène, d'une part dans la salive de l'homme sain (Vignal, Biondi, Miller, Podbielsky), du nouveau-né (Monnier), dans les sécrétions nasales de l'homme sain (Wright), dans la salive, mieux dans l'expectoration des tuberculeux (Koch, Biondi), d'autre part dans les cavernes tuberculeuses (Koch) et dans des collections purulentes de diverses natures où il pouvait se trouver isolé ou associé à d'autres microbes.

Sa constatation dans les cavernes tuberculeuses avait conduit Koch à lui faire jouer un rôle prépondérant dans le

processus destructeur des cavernes : ses propriétés pyogènes étaient d'autre part nettement prouvées par les recherches de Karlinsky publiant il y a quelques années une véritable statistique de la fréquence du tétragène dans les suppurations localisées de l'homme et des animaux. Cet auteur faisait remarquer, entre autres faits intéressants, que le tétragène se constatait le plus souvent dans les abcès du nez, de la bouche, ou encore des régions, le cou par exemple, en rapport de voisinage étroit avec les orifices naturels.

Cette constatation faite chez l'homme et chez les animaux est facilement explicable par la présence fréquente du tétragène dans ces cavités naturelles même à l'état sain ; elle est en rapport avec les observations de Miquel qui a pu noter sa présence dans l'air.

Les exemples apportés par Karlinsky sont nombreux ; d'autres auteurs en ont publié un certain nombre de cas. Il suffira de rappeller que Kapper et Steinhaus ont signalé la présence du tétragène dans des abcès de l'angle de la mâchoire, que Vangel l'a constaté dans la sécrétion d'un abcès tuberculeux du nez, que Rappin et Monnier (faits rapportés par Boutron) l'ont trouvé le premier dans un phlegmon du cou évoluant avec toutes les apparences d'un abcès froid ; le second dans le lait d'une nourrice atteinte d'adénite axillaire, au troisième mois de l'allaitement.

Ces observations si nombreuses ne permettaient donc guère de mettre en doute la virulence du tétragène et ses propriétés pyogènes. Des faits plus récents devaient démontrer que le tétragène peut créer non seulement une lésion locale, mais aussi déterminer une infection généralisée, une véritable septicémie (faits de Netter).

A vrai dire l'expérimentation ne semblait pas tout d'abord confirmer ces données cliniques, et les opinions émises sur la virulence du tétragène chez l'animal étaient des plus diverses. C'est ainsi que Podbielsky qui avait expérimenté il est vrai sur le lapin, animal peu réceptif, concluait que le tétragène n'était nullement pathogène, alors que Biondi le trouvait pathogène pour le même animal, alors que d'autres auteurs, tout en admettant sa virulence pour la souris

blanche et le cobaye, ne constataient à l'autopsie aucune lésion apparente, aucune trace de pus.

Pour apprécier ces résultats si différents, il convient sans doute de tenir compte de l'existence des variétés saprophytes, il faut aussi, croyons-nous, admettre que si le tétragène est susceptible, comme on le sait, de conserver très longtemps sa virulence, il peut aussi, dans certaines conditions mal déterminées, la perdre d'une façon à peu près complète. Une des cultures qui a servi à nos premières recherches n'a récupéré sa virulence qu'après une série de passages sur les animaux réceptifs recevant de très fortes doses, et ce n'est que progressivement que nous avons pu créer les lésions si accentuées obtenues d'emblée avec une autre culture de tétragène.

On doit à notre avis interpréter ainsi les résultats négatifs de Boutron, lors de ses expériences sur les animaux avec deux tétragènes trouvés, l'un par M. Rappin dans un phlegmon du cou, l'autre par M. Monnier dans le lait d'une nourrice qui présentait une adénite axillaire.

La virulence de ces deux tétragènes était faible sans doute, mais elle existait, car on a pu noter une légère réaction générale, et une réaction locale passagère.

Nous avons cru qu'il pouvait y avoir intérêt à étudier méthodiquement les effets pathogènes du tétragène et dans ce but nous avons poursuivi durant l'année 1893-94, au laboratoire de pathologie expérimentale et comparée, une série de recherches dont nous croyons devoir publier aujourd'hui les résultats. Certains de ces résultats qui ont trait à l'action favorisante de la tuberculine sur le tétragène ont été mentionnés dans notre travail inaugural; nous nous contenterons de les rappeler; nous proposant d'exposer plus particulièrement dans cette étude quelques données concernant la morphologie et la biologie du micrococcus tétragenus de Gaffky. Nous insisterons d'autre part sur les faits démontrant la virulence du tétragène, sa puissance de dissémination, l'action de ses produits de constitution.

Nos expériences ont été commencées avec une culture de tétragène douée d'une faible virulence et provenant du labo-

ratoire, où elle était réensemencée depuis plusieurs années, et continuées parallèlement avec ce même tétragène et une autre culture très virulente, originaire du laboratoire de M. Chantemesse. Toutes deux, morphologiquement identiques dès le début, eurent seulement dans la suite une virulence à peu près égale.

Ces deux variétés de tétragènes étaient par conséquent bien distinctes des autres variétés signalées depuis quelques années, telles que le *micrococcus tetragenus subflavus* de von Besser, trouvé par cet auteur dans le mucus nasal, du *micrococcus tetragenus variabilis* de Sternberg et Finlay, du *micrococcus tetragenus mobilis ventriculi* de Mendoza, du *micrococcus tetragenus concentricus* de Schenk, du *micrococcus tetragenus aureus* de Boutron, toutes espèces exclusivement saprophytes.

M. Boutron[1] a publié à l'époque de nos expériences une étude intéressante sur le micrococcus tétragenus septicus et quelques espèces voisines. Certains de nos résultats sont absolument conformes aux siens ; quelques-uns en diffèrent.

I. — CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

L'aspect du micrococcus tetragenus est un peu différent selon qu'il est examiné provenant de l'organisme d'un animal infecté ou d'une culture, selon même le milieu nutritif dans lequel il a été cultivé. Il convient donc d'étudier séparément les caractères morphologiques du tétragène cultivé et du tétragène provenant de l'animal.

Forme du tétragène en milieux de culture. — Les dimensions du tétragène sont essentiellement variables ; elles varient notamment selon qu'il s'agit d'un élément isolé récemment d'une tétrade ou d'un élément prêt à subir la bipartition qui donnera naissance à la tétrade. Dans le premier cas, les dimensions ne dépasseront guère 0,6 à 0,7 μ, dans le second, elles pourront facilement atteindre 2 μ. Dans les cultures jeunes, les grands éléments domineront ; dans les cultures âgées, on ne trouve plus guère que de petits éléments.

1. Boutron. *Thèse Doctorat.* Paris, nov. 1893.

La disposition de ces cocci est aussi des plus variables. Isolés ou associés en diplocoques, parfois accolés au nombre de trois, ils forment aussi des tablettes composées de quatre éléments régulièrement placés l'un à côté de l'autre et séparés l'un de l'autre par une ligne de démarcation très claire. Lorsqu'on examine des cultures ensemencées directement avec le sang d'un animal infecté, les tétrades sont très nombreuses; en pareil cas, on trouve plus particulièrement ces cocci volumineux qui subissent assez rapidement la segmentation sur milieux solides ou liquides. Il en est de même pour les ensemencements pratiqués avec le pus renfermant le tétragène.

Dans les cultures en séries, la disposition en tétrades devient de plus en plus rare, on ne trouve plus guère que des diplocoques ou des coques isolés de petit volume en général et se colorant mal. Cette remarque s'applique surtout aux cultures sur milieux solides (gélose simple ou glycérinée, sérum, gélatine en strie, pomme de terre). Dans les milieux liquides, la disposition en tétrades est plus fréquente et persiste plus longtemps.

La formation des tétrades subit, dans les cultures, des phases successives qu'il est possible d'étudier. Qu'il s'agisse de milieux solides ou de milieux liquides, il nous a toujours paru que la bipartition ne se faisait pas simultanément dans les deux directions. Un gros élément isolé, très volumineux, présente en un point quelconque de sa circonférence une échancrure qui, s'agrandissant, finit par le sectionner en deux éléments *moins volumineux*. Ce diplocoque ressemble parfois à un gonocoque agrandi. Sur l'un de ces deux éléments, une échancrure médiane se fait, débutant toujours au niveau de la ligne de séparation, et à peu près en même temps le second se divise à son tour; l'on a ainsi quatre éléments, de même forme arrondie que le coccus isolé initial, mais non, comme le disent Frænkel et Pfeiffer, de *même grandeur*.

Toujours la tétrade nous a paru formée de coques plus petits dont le rapprochement aurait permis de reconstituer exactement, sans perte ni addition de substance, le volume de l'élément originel. Peu après, ces éléments se séparent

s'isolent et augmentent de volume avant de subir à leur tour la segmentation.

Nous avons parfois constaté l'existence de tablettes composées de trois éléments, l'un, volumineux, n'avait pas subi la seconde segmentation, les deux autres, plus petits et déjà divisés, lui étaient accolés. Ce fait indiquerait que les bipartitions peuvent se faire à intervalles éloignés.

Ces données ne répondent pas absolument aux données classiques. Pour Frænkel et Pfeiffer, la segmentation de la cellule initiale se ferait de la façon suivante : on voit un seul individu grossir graduellement puis subir la séparation simultanément dans les deux directions jusqu'à la disposition en quatre cellules de même grandeur et de même forme. Boutron pense que le second plan de division ne commencerait à se produire que lorsque la séparation en diplocoques est déjà accentuée; mais pour lui, il n'en serait ainsi que sur cultures en milieux solides. Il admet, se basant sur la présence exclusive des tétrades dans le bouillon, que la bipartition en milieux liquides peut être simultanée. Cette distinction ne nous paraît pas légitime, car il est facile de constater que dans le bouillon, les éléments isolés ou associés en diplocoques se rencontrent à côté des tétrades il est vrai plus nombreuses.

Comme on l'a déjà remarqué, on n'obtient jamais dans les cultures la formation d'une capsule. L'absence de cette capsule pourrait expliquer dans une certaine mesure pourquoi dans les cultures les éléments restent peu disposés en tétrades, et s'isolent facilement. Nous allons voir que dans le sang puisé directement dans la circulation ou dans les viscères, cette capsule est constante, et qu'elle contribue à maintenir la disposition en tétrades.

Forme du tétragène dans le sang, dans les viscères, dans les produits pathologiques. — Les dimensions des cellules isolées, des diplocoques, ou des tétrades semblent en général plus grandes. Les gros éléments prédominent; aussi, semés en culture, donnent-ils très rapidement naissance à un grand nombre de tétrades. Autour de ces éléments isolés ou réunis à deux, trois ou quatre, on note la présence d'une capsule

gélatineuse assez irrégulière dans ses contours. Cette capsule se prolonge sous forme de stries qui se dirigent jusque vers l'élément unique ou séparent les éléments associés soit en diplocoques, soit en tétrades ; elle se colore assez facilement avec la solution hydro-alcoolique concentrée de violet de gentiane, ou avec la méthode d'Ehrlich. Colorée, elle se peut assez nettement comparer à une petite fleur de pensée, une feuille de trèfle, ou à une rosace irrégulièrement striée.

Cette capsule se retrouve, mais moins nette et moins facilement colorable, dans les produits pathologiques, épanchements séreux ou purulents ; elle ne paraît plus exister dans les abcès à évolution lente, à pus caséeux.

La présence de cette capsule autour de cellules volumineuses isolées, ne permet guère d'admettre avec Frænkel et Pfeiffer qu'elle provienne de la membrane cellulaire de la cellule mère. Cette capsule ne nous a jamais paru offrir la régularité de contour que lui attribue Boutron.

Caractères des cultures. — Le tétragène se développe bien sur tous les milieux de culture : c'est là une constatation devenue classique ; nous n'insisterons donc que sur quelques données particulières. Les milieux de choix nous ont paru être la gélose simple et le bouillon.

Le développement dans le bouillon est rapide ; dès les premières vingt-quatre heures, un dépôt se forme assez épais, qui atteint bientôt plusieurs millimètres et trouble le bouillon tout entier. Ce dépôt d'apparence crémeuse, sirupeuse, est filant, visqueux ; cette viscosité est moindre toutefois que sur gélose. Le bouillon devient très vite alcalin, et cette alcalinité est peut-être encore une raison de la conservation si prolongée de la forme tétrade. La vitalité, la virulence de la culture persistent très longtemps ; la dessiccation prolongée seule peut les faire disparaître.

Sur gélose simple, l'aspect est des plus caractéristiques, presque pathognomonique, et permet facilement de distinguer le tétragène d'avec les autres espèces pathogènes.

Semé en stries sur gélose, il forme rapidement un enduit d'abord opalescent, puis blanc grisâtre, vernissé, luisant,

crémeux, rappelant la coloration de l'empois d'amidon délayé. Cet enduit non adhérent à la gélose est d'une viscosité extrême, il est gluant et s'étire en filaments lorsqu'on veut recueillir avec un fil de platine une parcelle de semence. La coloration est d'une homogénéité parfaite dans les premiers jours ; plus tard on peut remarquer la formation de petits points gros comme une tête d'aiguille, disséminés à la surface et à la profondeur et formant un piqueté plus blanc. Cette modification ne commence à se produire que vers le quatrième jour et s'accentue les jours suivants. On la peut retrouver dans le pus, qui, comme nous le verrons, rappelle absolument les caractères des cultures sur gélose.

Sur les milieux ensemencés directement avec le sang d'un animal inoculé, se développent des colonies plus ou moins arrondies, d'un blanc grisâtre, vernissé, de volume variable qui finissent bientôt par se confondre.

Sur gélatine en stries, les cultures offrent les mêmes caractères mais sont plus lentes à se former. Sur sérum solidifié, sur gélose glycérinée, mêmes caractères encore, mais la culture est toujours moins abondante et moins rapide.

La température eugénésique varie entre 37° et 39°. A 40° déjà la vitalité du tétragène est atténuée.

Des examens répétés nous ont conduit à admettre qu'un séjour de quarante-huit heures dans une étuve réglée à une température de 65°, 62°, 52°, suffit à empêcher toute culture. Des tubes laissés à 62° pendant quarante-huit heures, exposés ensuite à l'air libre (T° du laboratoire, 14°) et placés en dernier lieu dans l'étuve à 37°, n'ont donné aucun résultat positif. L'exposition à 60° des ballons de culture durant une heure, pendant trois jours, suffit à empêcher toute germination. A la température de 42°, la germination s'opère, mais jamais d'une façon abondante.

L'influence de la chaleur est la même pour les cultures sur milieux solides et liquides.

Sur gélatine à 20°, la germination est très lente ; à l'air libre (T° de 15°-17°) on n'obtient pas le plus souvent de culture ; mais après plusieurs jours d'ensemencement négatif, il suffit d'exposer ces mêmes cultures à une température un peu

plus élevée, 20°-22°, pour que leur développement se produise.

En cultures sur plaques de gélose maintenues à une température de 37°, les colonies sont très abondantes dès les premières vingt-quatre heures; elles sont disséminées à la surface ou dans la profondeur de la gélose. Celles de la surface, plus volumineuses, prennent l'aspect d'une goutte de cire grisâtre, elles forment bouton. Examinées à un faible grossissement (obj. aa, oc. 6 compens. de Zeiss), elles apparaissent sous forme de petites sphères plus foncées au centre, de teinte gris rosé ou gris jaune; elles sont arrondies, mais irrégulièrement limitées sur leurs bords. Leur surface est finement grenue; sur les contours, des éléments isolés ou associés en amas se disséminent, formant parfois une collerette à la colonie mère ou des traînées irrégulières qui se disséminent plus ou moins loin de celle-ci, allant dans certains cas d'une colonie à l'autre. Cet éparpillement à peu près constant, surtout sur les plaques âgées de trois à quatre jours, explique l'irrégularité de pourtour de la colonie. Les colonies situées dans la profondeur sont d'un gris un peu olivâtre; moins volumineuses que les premières, elles présentent la même irrégularité de contours. A un grossissement fort, on peut nettement distinguer la présence de cocci isolés ou associés en diplocoques et en tétrades.

Sur plaques de gélatine maintenues à la température de 20°, les colonies paraissent plus blanchâtres; leurs caractères sont malgré tout les mêmes; on observe le même contour sinueux, la même surface granuleuse.

Le tétragène est un micro-organisme *aérobie*, mais il paraît être aussi un *anaérobie facultatif*. Nous avons fait une série d'ensemencements en piqûre, sur tubes de gélose renfermant les proportions classiques de sulfo-indigotate de soude et de glucose, sur bouillon préalablement purgé d'air par l'ébullition et recouvert de pétrole stérilisé. Dans l'un et l'autre cas, le développement est bien faible, mais la vitalité et la virulence se conservent aussi longtemps que sur les milieux ordinaires.

Sur les tubes de sulfo-indigotate de soude, il se forme quelques petites colonies disséminées le long du trait de

piqûre; mais les colonies sont plus abondantes à la partie supérieure du trait de piqûre; l'indigo bleu ne se transforme pas en indigo blanc. Sur les tubes de bouillon, il se forme un léger dépôt pulvérulent qui ne trouble pas le milieu de culture.

Nous n'avons pas à insister sur les autres caractères morphologiques, bien décrits, ni sur les procédés de coloration du tétragène. Le tétragène se colore bien par les réactifs usuels; les couleurs violettes nous ont toujours paru préférables.

II. — EFFETS PATHOGÈNES DU TÉTRAGÈNE

Les propriétés pathogènes du *micrococcus tetragenus* ont été, avons-nous dit, diversement appréciées; certains auteurs admettant une virulence plus ou moins prononcée, d'autres considérant ce micro-organisme comme un saprophyte vulgaire.

Gaffky, qui le premier l'a bien étudié, admet que l'inoculation sous-cutanée du tétragène détermine sûrement la mort des souris et des cobayes dans un délai variant de deux jours pour le premier de ces animaux, à dix jours pour le second. Telle est l'opinion de Flugge et Henrijean, de David, de Biondi. Berlioz a rapporté des observations de septicémie tétragénique chez le cobaye. Par contre, Podbielsky et Monnier ont échoué dans leurs inoculations au lapin ou à la souris blanche. Boutron relate un certain nombre d'insuccès qu'il eut avec des tétragènes, provenant cependant, l'un d'un abcès du cou chez une jeune fille, l'autre du lait d'une femme atteinte d'adénite axillaire. On peut objecter à Podbielsky d'avoir inoculé un animal, le lapin, reconnu comme peu réceptif, et à Boutron d'avoir inoculé de trop petites quantités si nous en jugeons par ce qui nous est arrivé à nous-même lors de nos premiers essais avec une culture à peine virulente. D'ailleurs l'un comme l'autre ont obtenu une petite lésion locale, une induration limitée plus ou moins passagère au point d'inoculation, lésion que de notre côté nous avons justement constatée dans nos premiers essais. Boutron a pu aussi noter l'apparition de quelques phénomènes généraux : prostration de l'animal qui

restait immobile, les poils hérissés, dans un coin de la cage. Il convient donc, à notre avis, avant de ranger parmi les espèces exclusivement saprophytes les tétragènes expérimentés sur les animaux, d'inoculer des doses de plus en plus fortes de culture pour en augmenter la virulence. Cette exaltation de virulence pourra d'autre part s'obtenir par l'inoculation simultanée de cultures de tétragène, et de produits toxiques tels que la tuberculine, favorisant, comme nous croyons l'avoir démontré, l'infection tétragénique.

Lors des premières expérimentations, les lésions produites par l'inoculation du tétragène paraissent avoir été peu marquées. On admettait que la souris blanche qui succombait en vingt-quatre heures à l'inoculation sous-cutanée de très faibles quantités de tétragène ne présentait guère d'autres lésions apparentes que de l'hyperhémie pulmonaire, et que les cobayes qui meurent en trois à cinq jours offraient le même aspect.

On a ensuite noté la production d'un abcès au point d'inoculation. Boutron dans des expériences tentées surtout sur la souris et le cobaye a pu en dehors de la septicémie habituelle obtenir des lésions locales multiples variant de l'induration à l'abcès séro-purulent; il a pu même provoquer de la pleurésie, de la péritonite purulente. A lire les observations de cet auteur on peut constater que les effets pathogènes obtenus par lui devenaient plus intenses à mesure que les inoculations en série étaient plus nombreuses, les passages successifs aux animaux exaltant, comme nous l'avons remarqué, la virulence du tétragène. Non seulement alors la lésion locale devient plus prononcée, apparaît plus rapidement, évolue plus vite, mais encore les manifestations générales s'exagèrent, et Boutron, dans quelques cas, a pu déterminer chez le cobaye une véritable paralysie du train postérieur.

Dans les expériences que nous avons poursuivies de notre côté, nous avons varié la porte d'entrée de l'infection, et nous avons utilisé dans ce but tour à tour la voie sous-cutanée, la voie pleurale ou péritonéale, la voie stomacale; nous avons choisi comme animaux d'expériences la souris blanche et le cobaye que tous les auteurs s'accordent

à reconnaître comme les animaux les plus réceptifs; nous avons pu cependant entraîner la mort ou créer des lésions locales chez la souris grise et chez le lapin.

Ces expériences ont été poursuivies avec deux tétragènes d'origine et de virulence différentes. Les doses moyennes variaient de quelques gouttes à un quart de centimètre cube pour la souris, de 1 à 1cc,5, rarement 2, pour le cobaye. Des doses plus fortes n'ont été utilisées qu'au début pour le cobaye et à seule fin d'exalter la virulence très atténuée du premier tétragène que nous avions à notre disposition. Nous avons pu ainsi créer une véritable gamme progressive de lésions locales, et constater l'extrême virulence que dans certaines conditions le tétragène pouvait acquérir à l'égard des animaux.

Il est à noter que les effets pathogènes étaient absolument indépendants de l'âge de la culture, et que pour une culture virulente, ils n'étaient nullement en rapport avec la quantité injectée.

Inoculations sous-cutanées. — Ces inoculations sous-cutanées ont été pratiquées sur des souris blanches, des cobayes et des lapins, et successivement avec des cultures de virulence différente.

Avec les cultures de virulence atténuée, les résultats ont été les suivants: au point d'inoculation, une induration se formait, suivie, au bout d'un temps variable, de la mortification de la peau et du tissu cellulaire; une véritable eschare sèche se constituait qui était éliminée à la suite du bourgeonnement des bords; une cicatrice se formait ensuite, adhérente aux aponévroses. En pareil cas l'animal survivait le plus souvent, après avoir maigri quelque peu et avoir manifesté, durant quelques jours, un peu de somnolence, d'immobilité et d'élévation de température. Parfois cette eschare, plus rapidement développée et plus étendue, se séparait des tissus voisins par l'apparition d'un sillon d'élimination légèrement suintant. Les bords se décollaient, et, l'eschare tombée, on trouvait à la place un fond légèrement sanieux, sanguinolent, où l'on pouvait constater la présence des tétrades caractéristiques.

A la mort de l'animal, le plus souvent tardive, on décelait soit par l'examen, soit par la culture, la présence du tétragène dans le sang et les viscères. Les poumons étaient légèrement hyperémiés, les ganglions étaient en général volumineux et un peu rougeâtres. Il y avait donc septicémie lente et lésion locale.

Lorsque après plusieurs passages à l'animal, la virulence de ce tétragène fut un peu augmentée, la lésion locale devint plus accentuée, des abcès d'apparence caséeuse, à évolution très lente, ne provoquant aucune réaction inflammatoire, se développèrent; la virulence augmentant encore, les abcès renfermaient un pus séreux ou séro-purulent. Avec la culture d'emblée très virulente, on déterminait des abcès contenant le pus crémeux et visqueux qui rappelait en tous points l'aspect de la culture de tétragène sur gelose.

Les abcès caséeux offrant tous les caractères d'une suppuration froide et qui ne se produisaient que chez les animaux résistant assez longtemps à l'infection, apparaissaient soit exclusivement au point d'inoculation, soit en des points multiples de la peau; ils étaient comparables aux suppurations de même apparence signalées chez l'homme et dans lesquelles on a trouvé le tétragène.

Les lésions viscérales étaient toujours assez peu prononcées en apparence; les micro-organismes étaient seulement plus nombreux dans le sang et les viscères, la mort de l'animal était en général plus rapide. L'inoculation souscutanée de pus tétragénique déterminait des lésions comparables.

Comme les souris et les cobayes, les lapins présentaient une lésion locale au point d'inoculation, mais ils résistaient à l'infection. Un des lapins inoculé à plusieurs reprises avec du tétragène d'abord peu virulent, puis très virulent, présenta, à la seconde inoculation pratiquée au niveau de la région dorsale, une eschare très étendue, dont la chute laissa voir une collection diffuse, renfermant un pus sanieux, sanguinolent, et des filaments de tissu cellulaire mortifié assez analogues à des fils de chanvre mouillé; il y avait là un véritable phlegmon diffus qui guérit par la suite, et dans lequel

dès le début le tétragène se trouvait à l'état de pureté. Peu de jours après la formation de l'eschare, une paralysie bientôt complète du train postérieur survint et persista.

En résumé, quel que fût l'animal, les inoculations sous-cutanées de doses variables de tétragène déterminaient d'une façon constante une lésion locale, dont la nature et le degré étaient en rapport avec la virulence du tétragène inoculé. La septicémie qui suivait l'inoculation était plus ou moins tardivement mortelle, sauf pour le lapin.

Inoculations intra-péritonéales. — Les inoculations furent pratiquées presque exclusivement sur la souris blanche et le cobaye : les résultats des inoculations furent essentiellement différents selon le degré de virulence de la culture de tétragène ; dans tous les cas cependant, l'inoculation était suivie d'effets généraux plus intenses et de mort plus rapide.

L'inoculation du tétragène de virulence atténuée déterminait en général la mort de la souris en huit ou dix jours ; les lésions péritonéales étaient caractérisées par une légère hyperémie qui existait aussi sur l'intestin grêle ; il n'y avait pas d'exsudation. Les poumons étaient à peine congestionnés, le tétragène se retrouvait dans tous les viscères.

La mort était plus tardive pour le cobaye ; les lésions étaient identiques lorsqu'il y avait longue survie. Des adhérences péritonéales se pouvaient constater non seulement au niveau du point d'inoculation, mais au niveau du foie, de la rate, de la vessie.

Avec un tétragène plus virulent, on déterminait un exsudat exclusivement séreux ou hémorragique. Avec la culture de tétragène très virulent, les lésions étaient beaucoup plus considérables. En pareil cas, l'inoculation de très petites doses déterminait très rapidement la mort de la souris et du cobaye. A l'autopsie, on constatait une péritonite purulente généralisée et caractérisée par ce pus grisâtre spécial, d'aspect crémeux, visqueux, s'étirant en longs filaments et dans lequel se rencontraient de petits points plus blancs, et des néomembranes très épaisses. Après lavage, l'intestin et le péritoine, très hyperémiés, offraient une surface dépolie. La suppuration était le plus souvent limitée à la cavité périto-

néale, mais parfois, lorsque l'animal mourait plus lentement, on trouvait un épanchement séreux ou hémorragique dans le péricarde, dans la plèvre. Très rarement l'épanchement péricardique ou pleural était suppuré. La rate était augmentée de volume, les reins, les poumons hyperémiés.

Les symptômes généraux étaient toujours des plus marqués et des plus précoces : deux ou trois heures après l'inoculation, l'animal restait immobile, somnolent, les poils hérissés, avait de la fièvre (de 38°,5 la température montait à 39° et quelques dixièmes). L'infection générale était donc très accentuée, le sang paraissait très altéré; très fluide, de coloration rosée, il ne se coagulait pas.

L'inoculation de petites quantités de pus déterminait les mêmes effets. Dans un cas, l'inoculation de tétragène très virulent à une femelle de cobaye pleine, a déterminé l'avortement. L'examen des viscères du fœtus a permis de retrouver le tétragène avec ses caractères habituels.

Inoculations intra-pleurales. — Les inoculations intra-pleurales ont été faites presque exclusivement sur le cobaye et le lapin. Il est en effet assez difficile de pénétrer dans la plèvre de la souris sans risquer de léser le poumon ou le péricarde; cet accident nous est arrivé parfois, malgré nos précautions, chez le cobaye, qui succombait rapidement à un épanchement hémorragique.

Les résultats obtenus dans ces expériences sont absolument assimilables à ceux que nous avaient donnés les inoculations intra-péritonéales. L'infection était toutefois plus grave, plus rapidement mortelle, et la suppuration se propageait assez facilement au péricarde, et de la plèvre droite au péritoine. Dans le cas où cette propagation ne s'était pas faite, il y avait toujours des néo-membranes fibrineuses périhépatiques.

Selon la virulence du tétragène inoculé, les lésions variaient de l'adhérence pleurale plus ou moins épaisse à l'épanchement séreux, séro-hémorragique, séro-purulent ou purulent. Après lavage, la plèvre se montrait très dépolie, très hyperémiée, les poumons étaient rétractés; le sang du cœur, les viscères étaient remplis de tétragène. L'élévation

de température, la somnolence, l'amaigrissement se manifestaient d'une façon précoce.

Chez le lapin, la lésion locale était identique, mais la survie était plus longue; l'amaigrissement en pareil cas était considérable.

Inoculations par la voie stomacale. — Les inoculations par la voie stomacale sont moins nocives et exigent l'emploi de plus fortes quantités de tétragène virulent.

La contagion peut s'opérer spontanément et l'infection peut entraîner la mort par passage du tétragène dans la circulation générale, et dans le péritoine préalablement traumatisé ou non. Nous reviendrons sur ces faits plus loin; disons seulement dès maintenant que la vitalité du tétragène nous peut expliquer la contagion si fréquente qui s'opère par la contamination des cages et des mangeoires. Des animaux inoculés avec un autre micro-organisme et enfermés dans des cages où s'étaient trouvés antérieurement des animaux soumis à l'infection tétragénique, présentaient à l'autopsie du tétragène dans le sang.

A la dose d'un demi-centimètre cube injecté par la voie stomacale, on ne produit aucune réaction générale. Les cobayes maigrissent légèrement, mais survivent. Un seul cobaye mourut au bout d'un mois, l'estomac était rétracté et épaissi; l'intestin, vide de matières fécales, était hyperémié et le siège de petites ulcérations grosses comme une tête d'épingle. Au niveau du gros intestin, près du cæcum, existait un petit abcès du volume d'une tête d'épingle, rempli d'un pus caséeux renfermant du tétragène. Exception faite de ce cas, nos animaux ont survécu. Boutron n'avait obtenu de son côté que des résultats négatifs en nourrissant pendant vingt-quatre heures des souris avec une culture de tétragène dans le lait.

Une dose de $1^{cc},5$ de culture virulente détermine de la diarrhée, de l'amaigrissement, de la prostration, et entraîne au bout de plusieurs jours la mort du cobaye. A l'autopsie on trouve une hyperémie intense de tout le tube digestif et parfois une péritonite purulente qui contient, à l'état de pureté, du tétragène. Nous décrirons plus

loin les effets obtenus dans des expériences d'injection intra-stomacale combinées avec des inoculations intra-péritonéales.

Ces expériences suffisent à démontrer les propriétés pyogènes et septiques du tétragène. Dans une seconde série d'expériences, nous avons étudié l'action de la chaleur ; nous avons recherché quelle pouvait être la toxicité du filtrat, des substances précipitées par l'alcool et reprises par l'eau, de l'extrait alcoolique évaporé dans le vide, des cultures réduites par l'ébullition au 1/10 de leur volume primitif, selon le procédé appliqué par Koch à la préparation de la tuberculine.

Toxicité des cultures chauffées. — Pour obtenir ces cultures, nous procédions de la façon suivante : un tétragène de virulence connue servait à ensemencer une série de ballons contenant 150 cc. de bouillon légèrement alcalinisé. Ces bouillons étaient placés à l'étuve à 37° pendant dix jours, leur pureté était vérifiée à ce moment, et la virulence du tétragène de nouveau éprouvée. Parmi ces bouillons, les uns étaient exposés une heure à 60° pendant trois jours ; les autres étaient mis à l'autoclave pendant vingt minutes à 115°. Avant l'inoculation, on vérifiait la stérilité de la culture par des ensemencements multiples sur gélose.

L'inoculation intra-pleurale ou intra-péritonéale de 1 cc. à $1^{cc},5$ de culture chauffée à 60° à des cobayes, déterminait une élévation de température notable de 38° à 40° qui se manifestait peu après l'inoculation : l'animal maigrissait, mais survivait. L'inoculation intrapéritonéale de 2 cc., 4 cc., 6 cc. de culture chauffée à 60° à une série de cobayes, déterminait une élévation de température et un amaigrissement constants. Les cobayes qui avaient reçu 2 cc. survivaient, il en était de même de ceux qui avaient reçu 4 cc. ; deux cependant succombèrent l'un [six mois après] sans présenter de lésions à l'autopsie ni traces de tétragène dans le sang de la circulation générale et les viscères, l'autre avec une péritonite, une vaginalite purulentes. Chez ce dernier l'examen aussi bien que les ensemencements démontrèrent la présence du tétragène dans l'intestin et dans tous les viscères. Nous

signalons dès à présent ce fait particulier qui, attribué tout d'abord à la persistance de micro-organismes doués de vitalité dans la culture chauffée, demandait en réalité une autre interprétation.

Les cobayes qui ont reçu 6 cc. mouraient au bout de plusieurs jours après avoir subi une élévation de température passagère très prononcée et un amaigrissement considérable (de 450, 400 grammes à 270 grammes). Le péritoine était très épaissi, très hyperémié ; mais il n'y avait ni liquide, ni adhérences, ni néo-membranes : l'intestin était aussi très congestionné. On ne trouvait pas de tétragène dans le sang ou dans les viscères.

Boutron n'a obtenu guère que des résultats négatifs chez des souris à qui il inoculait un demi-centimètre cube de culture chauffée à 55° ; dans un cas, il a obtenu la mort avec 1cc, 5 de culture chauffée à 45° ; il ne dit pas s'il a trouvé des lésions.

Ces expériences tendent à démontrer que les cultures chauffées à 60° et devenues stériles, ont perdu toute propriété pyogène, mais possèdent un certain degré de virulence, car elles sont susceptibles de déterminer, injectées à hautes doses, des lésions locales, et d'entraîner la mort des animaux en expérience. Ces cultures chauffées ont de plus la propriété de favoriser l'infection tétragénique. L'inoculation intra-péritonéale de 1 cc. de culture virulente à des cobayes ayant reçu préalablement dans le même point 1cc,5 de culture chauffée, provoque rapidement leur mort, plus rapidement que pour les animaux témoins inoculés simplement avec la culture de tétragène. C'est là un fait observé par Boutron et en concordance, comme le fait remarquer cet auteur, avec l'observation de Freudenreich constatant que le tétragène pousse vigoureusement dans les vieilles cultures dépourvues de germes.

L'inoculation intra-pleurale ou intra-péritonéale de 1cc. de culture chauffée à 115°, vérifiée stérile, ne déterminait aucun symptôme appréciable chez le cobaye.

L'inoculation intrapéritonéale de 2 cc., 4 cc., 6 cc., de la même culture, ne paraissait entraîner rien autre qu'une hypothermie légère et un amaigrissement passager. Un des co-

bayes qui avait reçu 6 cc., mourut au bout de six mois, sans présenter aucune lésion apparente. L'inoculation successive de culture chauffée à 115° et de culture virulente n'aggravait pas sensiblement l'infection. Une cobaye femelle, pleine, ainsi inoculée, succomba très rapidement. A l'autopsie on trouva une péritonite hémorragique, des épanchements séreux de la plèvre et du péricarde, de petits foyers hémorragiques viscéraux. L'intestin était rempli de sang, le placenta décollé; le tétragène se pouvait retrouver jusque dans les viscères du fœtus encore contenu dans la cavité utérine.

Ces expériences démontrent la toxicité moindre des cultures chauffées à 115°, qui, contrairement aux cultures chauffées à 60°, semblent avoir plutôt une action hypothermisante.

Toxicité des cultures filtrées. — Des ballons de bouillon ensemencés avec du tétragène virulent étaient maintenus pendant dix jours à l'étuve à 37°. Après vérification de la virulence du tétragène elles étaient filtrées avec le filtre de Kitasato. Le liquide filtré était mis dans des tubes à essais préalablement stérilisés, et exposé ainsi pendant huit jours à l'étuve à 37° afin de constater la stérilité du produit, confirmée d'ailleurs par des ensemencements.

L'inoculation intra-pleurale de 1 cc. de culture filtrée déterminait une légère élévation de température et un amaigrissement progressif, sans entraîner la mort. Ces mêmes cobayes inoculés un mois environ après, avec une culture de tétragène virulente injectée dans le péritoine, succombèrent avec les lésions habituelles. On ne constatait aucune lésion au niveau de la première inoculation.

L'inoculation intra-péritonéale de 1 cc., 2 cc. de culture filtrée a provoqué les mêmes symptômes. Un des cobayes vivant plus de quatre mois après, présenta successivement une série d'abcès à pus caséeux renfermant du tétragène type. Notre première supposition fut d'incriminer la filtration, malgré nos contrôles minutieux antérieurs. La seringue servant aux injections, toujours longuement stérilisée par l'ébullition avant et après l'inoculation, ne pouvait être soupçonnée. Il s'agissait

en réalité d'un fait analogue à celui que nous signalions plus haut pour les cultures chauffées. Le même phénomène se produisit d'ailleurs chez un cobaye inoculé avec 4 cc. de culture filtrée, vérifiée stérile, et qui mourut avec une péritonite purulente. Dans tous les viscères se trouvait un tétragène doué de vitalité, comme le prouvèrent les ensemencements positifs.

Il était légitime de penser que l'absorption par les voies digestives du tétragène se faisait d'une façon toute spontanée par contagion, dans des cages préalablement contaminées. Les expériences furent renouvelées sur des animaux, qui placés dans des cages — où n'avait jamais été renfermé un animal inoculé de culture de tétragène, — survécurent sans présenter aucun symptôme autre qu'un léger amaigrissement; il y avait donc contagion réelle.

Les produits filtrés ne paraissent avoir qu'une faible toxicité; comme les cultures chauffées, elles semblent exalter la virulence du tétragène, lorsque ce dernier est inoculé peu après.

Toxicité du précipité alcoolique repris par l'eau distillée. — L'inoculation intra-pleurale ou intra-péritonéale de quantités variables (2 cc., 4 cc., 6 cc.) d'une solution aqueuse des substances précipitées par l'alcool, et recueillies sur le filtre, provoque chez le cobaye un amaigrissement passager; les animaux survivent. Un des cobayes mourut trois mois après, sans présenter aucune lésion apparente; on ne put constater la présence du tétragène.

La toxicité de ces substances est donc très faible.

Toxicité de l'extrait alcoolique évaporé dans le vide et repris par l'eau distillée. — Les substances restées en solution dans l'alcool furent évaporées dans le vide à basse température, et reprises par l'eau distillée pour être inoculées à des cobayes, à des doses variables de 1, 2, 4, 6 cc.

Un cobaye inoculé dans la plèvre avec 1 cc. de la solution aqueuse du résidu, parut malade dès le lendemain; il resta immobile, le poil hérissé, somnolent. Ce malaise ne fut que passager : il mourut un mois environ après sans présenter de lésions. Le cobaye qui reçut dans le péritoine 2 cc. de la

même solution présenta les mêmes symptômes un peu plus sensibles : il mourut six mois après sans présenter aucune lésion apparente. Le cobaye qui reçut 4 cc. présenta une chute notable et persistante de la température (de 38°, 5 à 36°), maigrit et mourut quinze jours après. A l'autopsie, le péritoine et l'intestin étaient très hyperémiés; dans un point de la cavité péritonéale se trouvait une plaque semi-calcaire qui n'était autre que la substance injectée devenue presque solide. Les cobayes qui reçurent 6 cc. de la solution présentèrent un malaise intense et une hypothermie considérable ; la température, chez l'un, tomba à 35°, 7/10. L'un de ces animaux mourut dix jours après, avec une péritonite généralisée, hyperémie notable de l'intestin grêle, formation de néo-membranes au niveau du foie et de la rate. Dans le liquide inflammatoire de la péritonite on ne put constater que la présence de microbes de l'intestin parmi lesquels le coli. L'autre animal mourut peu après avec les mêmes symptômes, les mêmes lésions dans le péritoine, et la présence dans le liquide péritonitique de bactéries intestinales dont l'exode fut assurément favorisé par le traumatisme de la cavité péritonéale.

Ce fait est à rapprocher de ceux que nous rapportons plus loin et des observations de MM. Marcano et Mosny, sur la détermination de péritonites par des bactéries d'origine intestinale chez des lapins soumis à une infection staphylococcique expérimentale. Ces expériences prouvent d'autre part la toxicité de l'extrait alcoolique de culture de tétragène pour le cobaye.

Toxicité des cultures de tétragène, réduites au 1/10 par l'ébullition. — Des inoculations intra-péritonéales furent faites aux cobayes à des doses variant de 1 cc. à 3 cc. Le résidu de la culture était injecté, additionné préalablement d'eau.

Les cobayes inoculés avec 3 cc. paraissaient malades et se cachectisaient rapidement. Ils mouraient sans présenter de lésions. Les autres cobayes survivaient, même à des inoculations successives, et succombaient seulement avec les lésions classiques, à la suite d'injection de cultures virulentes. Dans un cas nous avons pu constater un abcès survenu au point d'ino-

culation et ne contenant que du pus caséeux absolument dépourvu de microbes. Ce fait seul ne prouve pas suffisamment que ce produit possède des propriétés pyogènes atténuées; il jouit, quoi qu'il en soit, d'une certaine toxicité.

Dans une dernière série d'expériences, nous avons cherché à démontrer la possibilité pour le tétragène introduit expérimentalement ou spontanément dans les voies digestives de traverser les parois de l'intestin seul ou associé à d'autres bactéries intestinales.

Dans ce but, une série de cobayes recevait dans le péritoine $1^{cc},5$ tantôt du filtrat, tantôt d'un bouillon nutritif non ensemencé. Les cobayes qui avaient reçu le filtrat après avoir absorbé $1^{cc},5$ de culture virulente de tétragène, moururent au bout de plusieurs jours présentant des lésions de péritonite purulente, avec néo-membranes très épaisses. On retrouvait dans le pus péritonitique les diverses formes du tétragène et le coli-bacille. Les cobayes qui avaient reçu $1^{cc},5$ de bouillon stérile dans le péritoine, et avaient absorbé la même dose de tétragène, mouraient assez rapidement. A l'autopsie, on trouvait un hydrothorax séreux double, une péritonite purulente, de l'infiltration œdémateuse du tissu cellulaire. Le tétragène existait à l'état de pureté dans tous les viscères ; dans le pus de la péritonite il était associé au colibacille.

Les cobayes qui avaient exclusivement absorbé la culture virulente de tétragène sans subir aucun traumatisme péritonéal moururent après avoir présenté du météorisme, de la diarrhée, mais sans offrir de lésions de péritonite.

Un traumatisme péritonéal tel que celui réalisé dans nos expériences peut donc déterminer l'exode à travers les parois intestinales du tétragène virulent. L'intestin étant lésé, comme en témoigne l'hyperémie déjà signalée, les bactéries habituelles de l'intestin peuvent émigrer vers la cavité abdominale et contribuer ainsi au développement de la péritonite.

Toutes ces expériences démontrent en définitive que les propriétés pyogènes et les effets septiques appartiennent à

peu près exclusivement au tétragène doué de vitalité, qui agit par sa présence et détermine ainsi une lésion locale et une infection générale. Les propriétés pyogènes disparaissent dans les cultures chauffées et ne se retrouvent ni dans les filtrats, ni dans les résidus ou extraits alcooliques qui conservent toutefois une certaine toxicité.

Dans le but d'apprécier le rôle du tétragène dans les infections secondaires qui se manifestent au cours de la tuberculose, nous avons recherché si la virulence du tétragène ne se trouverait pas exaltée par la tuberculine. Des expériences que nous avons poursuivies et dont les résultats sont mentionnés dans notre travail inaugural[1], il est résulté que les animaux injectés avec la tuberculine et qui recevaient ensuite des quantités très faibles de tétragène virulent, mouraient plus rapidement que les animaux témoins inoculés simplement avec le tétragène. La survie ne dépassait pas vingt-quatre heures. Ces lésions étaient en général moins accentuées, la septicémie était plus marquée. Il y avait là une exaltation de virulence analogue à celle que nous constations pour d'autres variétés de microbes pyogènes.

M. Boutron, pensant que la présence du bacille de Koch pouvait communiquer au tétragène une virulence spéciale, a essayé d'exalter un tétragène blanc dépourvu de toute virulence en injectant simultanément à des cobayes, lapins et souris, du bacille tuberculeux et une culture de tétragène albus. Les résultats ont été négatifs.

RÉSUMÉ DE QUELQUES-UNES DE NOS EXPÉRIENCES

Inoculations sous-cutanées de cultures peu virulentes de tétragène.

Souris *a*. — Inoculation à la base de la queue de V gouttes de culture peu virulente de tétragène.

Malaise passager, survie. — Dès le deuxième jour induration persistante au point d'inoculation.

Souris *b*. — Inoculation sous la peau de la cuisse droite d'un quart de centimètre cube de culture de tétragène peu virulente.

1. Thèse de doctorat. Paris, 1894.

Malaise passager, survie. Au point d'inoculation induration qui s'étend sur une surface large comme une pièce de 50 centimes. La peau se mortifie. Il y a formation d'une eschare sèche qui s'élimine peu à peu.

SOURIS *c*. — Inoculation sous la peau de la cuisse droite d'un quart de centimètre cube de culture de tétragène de virulence atténuée.

Malaise passager. — Au point d'inoculation, induration, puis formation d'une petite nodosité; à l'incision, pus caséeux, renfermant du tétragène à l'état de pureté.

SOURIS *d*. — Inoculation sous la peau de la cuisse droite d'un quart de cc. de culture de tétragène de virulence atténuée.

Malaise passager. — Abcès au point d'inoculation. Mort un mois après. — Pas de lésions apparentes des viscères. Tétragène dans le sang du cœur et dans le pus de l'abcès.

COBAYE A. — Inoculation sous la peau de la cuisse droite d'un cc. de culture peu virulente de tétragène.

Poids initial, 470 grammes. T., 38°,5.

Malaise passager. Amaigrissement. Pas d'élévation appréciable de la température. Huit jours après, au point d'inoculation devenu induré, formation d'une eschare noire, sèche, qui s'étend jusqu'à atteindre le volume d'une pièce de 2 francs. L'eschare s'élimine par bourgeonnement du tissu sous-jacent, qui forme un tissu cicatriciel adhérent aux parties profondes.

Mort un mois après. Ganglions inguinaux hyperémiés. Congestion pulmonaire, pas de liquide dans les cavités séreuses. Ensemencements du sang du cœur positifs.

NOTA. — Une série de cobayes inoculés avec la même culture, présentent dans un délai variable, soit une eschare sèche, au point d'inoculation, soit une eschare humide avec pus sanieux sous-jacent, dans lequel on retrouve les tétrades caractéristiques, le plus souvent sans capsule.

COBAYE B. — Reçoit 1 cc. de culture plus virulente de tétragène sous la peau de la cuisse droite.

Poids initial, 496 grammes. T., 39°,3. Un peu de prostration, amaigrissement progressif, pas d'élévation notable de la température.

Au point d'inoculation, apparition vers le huitième jour d'une nodosité qui augmente peu à peu les jours suivants jusqu'à acquérir le volume d'une petite noix. A l'incision de cette nodosité rénitente, pus caséeux renfermant à l'état de pureté du tétragène.

Mort un mois et demi après. Pas de lésions viscérales apparentes en dehors de l'hyperémie pulmonaire.

Ensemencements du sang du cœur positifs.

Lapin I reçoit un quart de cc. de culture peu virulente de tétragène dans l'oreille droite.

Poids initial, 1k,965. T. 39°,3.

Aucun malaise. Trois jours après induration limitée au point d'inoculation, aboutissant à la formation d'une croûtelle, puis d'un tissu cicatriciel.

Vingt jours après, inoculation de 3 cc. de culture peu virulente sous la peau de la région dorsale.

Malaise passager, légère élévation de température. Quatre jours après, induration au point d'inoculation, puis les jours suivants formation d'une eschare peu à peu très volumineuse; sillon d'élimination, pus sanieux provoquant la chute de l'eschare; trou profond limité par des bords décollés avec un pus sanieux assez abondant où l'on peut retrouver le tétragène.

Survie de l'animal, malgré amaigrissement considérable. La plaie est soignée au sublimé et guérit.

Dès l'apparition de l'eschare, parésie, puis paralysie complète du train postérieur, rendant les mouvements des deux pattes postérieures impossibles. L'animal survit plusieurs mois et meurt sans présenter de lésions viscérales apparentes. Cultures négatives.

Inoculations sous-cutanées de culture virulente de tétragène.

Cobaye C. — Reçoit 1 cc. sous la peau de la cuisse droite de culture virulente de tétragène.

Poids initial, 445 grammes. T. 39°,2.

Dès le troisième jour apparition d'une petite tumeur qui paraît douloureuse et qui se développe les jours suivants. Cette tumeur paraît nettement contenir du pus. L'animal maigrit progressivement d'une façon notable; son poids tombe à 275 grammes. Il meurt huit jours après l'inoculation. L'incision de l'abcès montre la présence du pus crémeux caractéristique avec membranes fibrino-purulentes (analogues à des filaments de chanvre mouillé). Présence à l'état de pureté du tétragène. Ensemencements du sang du cœur, de l'urine, du foie, des reins donnent des résultats positifs.

Nota. — Une série d'expériences faites dans les mêmes conditions donnent les mêmes résultats, dans un délai variant de six à douze jours.

Inoculations intra-péritonéales de culture peu virulente de tétragène.

Cobaye 3. — Reçoit dans le péritoine 1 cc. de culture peu virulente de tétragène. Poids initial, 430 grammes. T., 39°,6.

Malaise passager, légère élévation de température. Amaigrissement tardif. Mort quinze jours après. A l'autopsie, adhérences péritonéales périhépatite, périsplénite, de formation récente, pas de liquide ni de pus. Ensemencements du sang du cœur, des viscères, positifs.

Cobaye 4. — Reçoit dans le péritoine 2 cc. de culture peu virulente, de tétragène. Poids initial, 450 grammes, T., 39°,3.

Malaise, prostration, élévation de température. Mort douze jours après. A l'autopsie, péritonite hémorragique. Présence de tétrades dans le liquide hémorragique Ensemencement du sang du cœur positif.

Souris blanche, A, reçoit dans le péritoine un quart de centimètre cube de culture peu virulente. Mort huit jours après. A l'autopsie, hyperémie intestinale et péritonéale. Liquide hémorragique dans le péritoine. Ensemencements du liquide péritonitique et du sang du cœur positifs.

Nota. — A doses moindres ou à doses équivalentes, souris et cobayes survivaient parfois.

Les inoculations faites avec les cultures peu virulentes nous ont donné en général, soit de l'hyperémie péritonéale avec néomembranes et adhérences peu résistantes, soit une péritonite hémorragique.

Inoculations intra-péritonéales de culture virulente de tétragène.

Cobaye 5. — Reçoit 1 cc. de culture virulente de tétragène dans le péritoine. Poids initial, 470 grammes. T. initiale, 39°,6.

Prostration, somnolence le jour même de l'inoculation. Mort quarante-huit heures après. A l'autopsie, péritonite purulente caractéristique. Examens et ensemencements du pus, de l'urine, du sang, des viscères positifs.

Nota. — Une série de cobayes sont ainsi inoculés, qui meurent dans un délai de deux à cinq jours avec lésions de péritonite purulente, parfois épanchement séreux dans la plèvre et le péricarde.

On inocule dans le péritoine de deux cobayes : 1 cc. de pus provenant de la péritonite. Mort trois jours après, avec lésions intenses de péritonite purulente. Ensemencements du sang du cœur et des viscères positifs.

Inoculations intra-pleurales de culture peu virulente de tétragène.

Cobaye α. — Reçoit 1 cc. de culture peu virulente de tétragène dans la plèvre droite.

Poids initial, 450. T. initiale, 38°,8.

Réaction douloureuse pendant l'inoculation. Légère élévation de température dès le lendemain; les jours suivants, 39°, 39°,2. Amaigrissement asssz intense et rapide dès cinq jours après l'inoculation; de 450 grammes le poids est tombé à 270. L'animal meurt quinze jours après. A l'autopsie, piqueté hémorragique au niveau piqûre. Néo-membranes sur la plèvre viscérale dépolie, pas de liquide; néo-membranes dans le péricarde. Hyperémie de la plèvre et des poumons. Ensemencements du sang du cœur et des viscères positifs.

Nota. — D'autres cobayes inoculés meurent en présentant à peu près les mêmes lésions.

Inoculations intra-pleurales de cultures virulentes de tétragène.

Cobaye Δ. — Reçoit dans la plèvre droite 1 cc. de culture virulente.

Poids, 310 grammes. T. initiale, 38°,5.

Prostration et immobilité le soir même. Meurt quarante-huit heures après. A l'autopsie : pleurésie hémorragique double. Congestion pulmonaire intense. Infarctus hémorragiques, reins, rate.

Ensemencements positifs.

Cobaye γ. — Reçoit dans la plèvre droite 1 cc. de culture virulente.

Poids initial, 520 grammes. T. 39°.

Prostration dès le premier jour, élévation de température à 40°. Amaigrissement et accentuation des phénomènes généraux. Mort quatre jours après. A l'autopsie, pleurésie purulente double, avec pus caractéristique. Rate très grosse. Congestion pulmonaire. Péritonite avec néomembranes fibrino-purulentes, surtout au niveau, du foie, de la rate. Présence du tétragène dans tous les viscères, dans l'urine, dans le pus de la pleurésie.

Nota. — Les inoculations intra-pleurales de pus de pleurésie purulente donnent des résultats identiques.

Lapin ε. — Reçoit dans la plèvre droite 2 cc. de culture virulente de tétragène. Poids initial, 1930 grammes. T., 39°,7.

Réaction générale assez vive, l'animal tremble, a de la dyspnée. La température subit une élévation considérable, 40°,9, 42°,1 42°,2. Mort

douze jours après avec lésions de pleurésie purulente double. Ensemencements positifs.

Inoculations de culture virulente de tétragène par la voie stomacale.

Cobaye I. — Reçoit un quart de cc. de culture virulente dans l'estomac au moyen d'une sonde.

Aucune réaction générale. Amaigrissement. L'animal meurt un mois après. A l'autopsie, estomac et intestin grêle hyperémiés, tous deux à peu près vides de matières alimentaires. Sur l'intestin grêle petites ulcérations arrondies, grosses comme une tête d'épingle, disséminées sur le bord non mésentérique de l'intestin; au niveau du côlon ascendant petit abcès (tête d'épingle) contenant un pus caséeux, où l'on put déceler la présence du tétragène.

Ensemencements du sang du cœur négatifs.

Cobaye II. — Reçoit 1 cc. et demi de culture virulente de tétragène dans l'estomac au moyen d'une sonde. Prostration peu après l'injection. Diarrhée le lendemain avec amaigrissement rapide. Mort onze jours après. A l'autopsie, hyperémie intense de l'estomac et de l'intestin grêle. Liquide séreux dans le péritoine. Présence du tétragène dans le tube digestif. Ensemencements du sang du cœur négatifs.

Inoculations de culture de tétragène chauffée à 60° durant trois jours pendant une heure.

Cobaye K.— Reçoit dans la plèvre droite 1 cc. de culture chauffée à 60°, vérifiée stérile.

Poids initial, 690. T. initiale, 38°,3.

Élévation de température notable, de 38°,3 à 40°,3, qui persiste durant les premiers jours. Amaigrissement progressif. Survie.

Deux mois après inoculation, dans le péritoine, de 1 cc. de culture de tétragène virulente. Très malade dès le lendemain, l'animal reste couché sur le côté. Mort deux jours après, péritonite purulente mais peu abondante. Ensemencements du pus, du sang du cœur et des viscères positifs.

Cobaye O. — Reçoit dans le péritoine 4 cc. de culture chauffée à 65°.

Poids initial, 435. T., 37°,9.

Élévation de température à 39°,8. Amaigrissement progressif. Survie.

Mort six mois après sans lésions apparentes. Examens et cultures négatifs.

Cobaye T. — Reçoit dans le péritoine 4 cc. de culture chauffée à 65°.

Poids initial, 815. T. initiale, 39°,1.

Élévation de 2 degrés à 40°,2. Amaigrissement sensible. Bien portant cependant. Six jours après, immobilité dans un coin de la cage, l'animal ne mange pas. Mort huit jours après l'inoculation. A l'autopsie, péritonite purulente, vaginalite purulente. Congestions viscérales; rate grosse. Examens et cultures du pus, du sang, des viscères positifs. *Dans l'intestin, présence de tétrades caractéristiques.*

NOTA. — Infection par contamination de la cage.

COBAYE U. — Reçoit dans le péritoine 6 cc. de culture chauffée à 65°.

Poids initial, 400. T. initiale, 39°,3.

Élévation de 1 degré à 40°. Amaigrissement assez rapide. Malaise, prostration après l'inoculation. Mort neuf jours après. A l'autopsie, hyperémie intense de l'intestin, du péritoine viscéral et pariétal. Examens et cultures négatifs.

COBAYE V. — Reçoit dans le péritoine simultanément 1 cc. et demi de culture chauffée à 65° et 1 cc. de culture virulente. Mort quarante-huit heures après avec lésions intenses de péritonite purulente. Épanchement séreux dans le péricarde. Examens et cultures positifs.

Animal témoin inoculé avec 1 cc. de culture virulente meurt seulement le quatrième jour qui suit l'inoculation, avec les lésions classiques.

Inoculations de culture de tétragène chauffée pendant vingt minutes à 115°, vérifiée et stérile.

COBAYE B. — Reçoit dans la plèvre droite 1 cc. de culture chauffée à 115°.

Poids initial, 655. T. initiale, 38°,6.

Après inoculation, amaigrissement passager. La température varie entre 38°,6 et 39°,5. Survie.

Deux mois après, inoculation intra-péritonéale de 1 cc. de culture virulente de tétragène. Mort cinq jours après l'inoculation. A l'autopsie lésions de péritonite, de pleurésie et péricardite hémorragiques. Rate grosse. Poumons très congestionnés. Examen du sang, du cœur et des viscères décèle présence exclusive de tétragène. Cultures positives.

COBAYE H. — Reçoit dans le péritoine 2 cc. de culture chauffée à 115°.

Poids initial, 605. T. initiale, 39°.

Rien d'appréciable en dehors de l'amaigrissement et d'un certain degré d'abaissement de température. Survie.

COBAYE J (femelle pleine). — Reçoit dans le péritoine 2 cc. de culture chauffée à 115°.

Poids initial, 820. T., 39°.

Malaise passager après inoculation. Légère hyperthermie. Huit jours après, inoculation intra-péritonéale de 1 cc. de culture virulente de

tétragène. Mort. A l'autopsie, péritonite hémorragique; épanchements séreux de la plèvre et du péricarde; petits foyers hémorragiques dans les poumons et les reins. Utérus rempli de sang, placenta décollé; un fœtus mort dans la cavité utérine. Tous les viscères de la cobaye femelle et du fœtus contiennent du tétragène dont on constate la présence dans le placenta.

Inoculations de culture filtrée de tétragène, vérifiée et stérile.

COBAYE A. — Reçoit dans la plèvre droite : 1 cc. de culture filtrée. Poids initial, 665 grammes; T. avant l'inoculation, 38°,1. Peu de malaise appréciable. Légère ascension thermique à 39°,1, qui se maintient entre 39° et 38°,7 les jours suivants. Amaigrissement progressif. Survie.

Un mois après, inoculation intra-péritonéale de 1 cc. de culture virulente de tétragène.

Mort en quarante-huit heures, avec lésions péritonéales caractéristiques. Aucune lésion dans la plèvre droite au siège de la première inoculation.

COBAYE B. — Reçoit dans le péritoine 1 cc. de culture filtrée. Poids initial, 495 grammes; T. avant l'inoculation, 37°,5. Pas de malaise appréciable; légère ascension thermique, 38°,6 qui persiste durant plusieurs jours; T. se maintient entre 38°,8 et 39°,1. Après un amaigrissement de 30 grammes en huit jours, reprise du poids primitif qui finit par être dépassé. Le cobaye semble être en état de parfaite santé.

Deux mois après on note sous la peau de la région latéro-dorsale la présence de deux tumeurs rénitentes qui incisées laissent écouler un pus épais, caséeux; les abcès ont une évolution essentiellement chronique et ne provoquent aucune lésion périphérique.

L'examen et l'ensemencement du pus permettent de déceler la présence du tétragène à l'état de pureté.

Ce cobaye survit ainsi pendant plus d'un an, présentant une série d'abcès à la cuisse, à la région dorso-lombaire, cervico-dorsale.

A l'autopsie, présence confirmée de cette série d'abcès renfermant un pus très épais, caséeux : les ganglions axillaires, inguinaux sont volumineux et suppurés.

On ne trouve pas de lésions viscérales. Léger épanchement de sérosité dans la cavité péritonéale.

A l'examen, présence du tétragène dans le sang du cœur, dans les viscères, dans le pus des abcès; ensemencements confirmatifs de la présence du tétragène. La sérosité péritonéale renferme des bactéries intestinales. Pas de bacille tuberculeux.

COBAYE C. — Reçoit dans le péritoine 4 cc. de culture filtrée. Poids initial, 565 grammes. T. 39°,2.

Malaise persistant, prostration, somnolence, immobilité; mort le quatrième jour de l'inoculation, après avoir présenté température de 36°.

A l'autopsie : Péritonite purulente avec néo-membranes fibrino-purulentes. Pus un peu moins visqueux que le pus caractéristique.

Légères congestions viscérales.

A l'examen bactériologique et dans les cultures : présence à l'état de pureté du tétragène.

NOTA. — On suppose qu'il y a eu contagion par la cage : les expériences renouvelées sur des cobayes mis dans une autre cage n'entraînent pas la mort de ces cobayes, qui présentent seulement une légère élévation de température et de l'amaigrissement.

COBAYE A'. — Reçoit dans le péritoine, 4 cc. de culture filtrée et une heure après dans le même point 1 cc. de culture virulente de tétragène. Poids initial, 540 grammes. T. initiale, 39°.

Dès le premier jour prostration, poil hérissé, immobilité. Mort trente-six heures après l'inoculation; péritonite purulente caractéristique. Tétragène dans le sang du cœur et les viscères.

COBAYE A''. — Reçoit dans le péritoine seulement, 1 cc. de culture virulente de tétragène.

Poids initial, 470 grammes. T. initiale, 38°,9.

Malaise, prostration moins accentuée. L'état général s'aggrave le lendemain. Le troisième jour qui suit l'inoculation, mort avec lésions classiques.

Inoculations de quantités variables d'extrait alcoolique de culture de tétragène, évaporé dans le vide et repris par l'eau distillée, vérifié et stérile.

COBAYE E. — Reçoit dans la plèvre droite 1 cc. de l'extrait. Son poids initial, 635 grammes. La température avant l'inoculation est de 38°,5.

Le lendemain l'animal paraît malade. Il est immobile dans un coin de la cage, le poil hérissé, il ne mange pas. Poids, 590°. T., 39°. Les jours suivants l'animal reprend un état en apparence normal, la température quotidienne varie entre 39°,2 et 36°,8. Son poids moyen est de 550 à 590 grammes. Il meurt un mois après l'inoculation, peu de jours avant, il avait maigri ; son poids tomba à 420 grammes. A l'autopsie on ne trouve aucune lésion.

COBAYE F. — Reçoit dans le péritoine 2 cc. de l'extrait. Poids initial, 410 grammes. Température, 38°,2.

Le soir même de l'inoculation l'animal paraît malade, il est immobile, ne mange pas. Le lendemain et le surlendemain mêmes symptômes.

La température n'est pas modifiée, il y a amaigrissement progressif les jours suivants ; il meurt six mois après. A l'autopsie aucune lésion.

Cobaye G. — Reçoit dans le péritoine 4 cc. de l'extrait. Poids initial, 550 grammes; température avant l'inoculation, 38°,5.

Malaise plus sérieux le jour même de l'inoculation; immobilité du cobaye, prostration ; deux heures après l'inoculation, la température est tombée à 36° pour remonter le lendemain et le surlendemain à 37°,9 38°,5. Amaigrissement rapide et notable 375 grammes. Mort quinze jours après.

A l'autopsie, hyperémie intense du péritoine et de l'intestin, présence au-dessous du foie d'une petite plaque de consistance semi-calcaire qui semble être la substance injectée, concrétée.

Cobaye H. — Reçoit dans le péritoine 6 cc. de l'extrait. Poids initial, 525 grammes. T. avant l'inoculation, 38°,6.

Symptômes généraux d'intoxication très accentués. La température tombe peu après l'inoculation à 35°,7, mais remonte le lendemain et surlendemain à 38°,2 — 38°,8. Mort six jours après. Amaigrissement notable, 430 grammes. A l'autopsie hyperémie considérable de toute la paroi thoraco-abdominale. Péritonite avec néo-membranes épaisses, localisées surtout au foie, aux reins, à la vessie. Rate grosse. Dans le liquide sanguinolent, péritonitique on trouve des bactéries intestinales. Dans le sang du cœur, dans les cultures du liquide péritonitique, présence du bacterium coli. La gélose est fendillée par de nombreuses bulles de gaz.

Inoculations de culture de tétragène, réduite au dixième de son volume par l'ébullition, vérifiée et stérile.

Cobaye L. — Reçoit dans le péritoine 1 cc. de la culture ainsi réduite. Poids initial, 465 grammes. T. avant l'inoculation, 38°,7. Aucun malaise. T. après l'inoculation, 39°,2°. Pas d'amaigrissement notable, survie.

Un mois après, inoculation intrapéritonéale de 1 cc. de culture virulente de tétragène ; mort en quarante-huit heures avec symptômes précoces d'intoxication générale. A l'autopsie, lésions de péritonite purulente caractéristique.

Cobaye M. — Reçoit dans le péritoine 1 cc. de la culture ainsi réduite. Poids initial, 600. T., 39°.

Malaise durant les quarante-huit heures. T. après l'inoculation, 39°,4. Mort après un mois. Très amaigri, 325 grammes au lieu de 600 grammes poids initial. Pas d'altération appréciable des organes. Ensemencements et examens bactériologiques négatifs.

Cobaye N. — Reçoit dans le péritoine 3 cc. de la culture ainsi réduite. Poids initial, 530. T. 39°,2.

Malaise persistant, amaigrissement. La température subit les oscillations normales. Cependant hypothermie passagère peu après l'inoculation; 36°,9.

Mort quinze jours après sans lésions apparentes. Ensemencements et examen bactériologique négatifs.

Inoculations intra-péritonéales du filtrat de culture virulente de tétragène, vérifiée et stérile, ou de bouillon non cultivé. Injection simultanée de cultures virulentes de tétragène dans les voies digestives.

Cobaye R. — Reçoit par les voies digestives 1 cc. et demi de culture virulente de tétragène, et dans le péritoine 2 cc. et demi du filtrat stérile d'une culture virulente de tétragène.

Malaise passager le jour de l'inoculation. Le cobaye semble se remettre, mais il maigrit, reste immobile dans le coin de la cage, et meurt douze jours après l'inoculation.

A l'autopsie : Lésions caractéristiques de péritonite purulente, néomembranes fibrinopurulentes, épaisses, disséminées sur le foie, la rate. Congestion pulmonaire, rate grosse. A l'examen bactériologique tétrades et cocci volumineux dans le foie, le sang du cœur et des viscères. Les ensemencements confirment la présence de tétragène, associé dans le pus à du B. coli.

Cobaye S. — Reçoit par les voies digestives 1 cc. et demi de culture de tétragène et dans le péritoine 1 cc. et demi de bouillon stérile.

Malaise passager : mêmes symptômes que pour le cobaye R. Il meurt, très amaigri, treize jours après. A l'autopsie : Lésions caractéristiques, péritonite purulente, congestions viscérales, rate grosse. A l'examen bactériologique, tétrades et cocci volumineux dans le foie, le sang du cœur et des viscères. Les ensemencements confirment la présence du tétragène associé au coli.

Cobaye T. — Reçoit seulement par les voies digestives 1 cc. et demi de culture virulente de tétragène.

Malaise passager : diarrhée, mort douze jours après. A l'autopsie : Un peu de liquide séreux dans le péritoine. Pas de péritonite, aucune lésion apparente. Ensemencements et examen bactériologique négatifs.

CONCLUSIONS

Le micrococcus tetragenus est un organisme surtout aérobie; il peut végéter et conserver très longtemps sa vitalité dans les milieux privés d'air, mais sans donner d'abondantes cultures.

Il est constitué de coques plus ou moins volumineuses isolées, associées en diplocoques, ou disposées en tétrades. Ces tétrades tirent leur origine d'une cellule volumineuse qui se divise par bipartition successive. Les éléments de la tétrade sont de même forme mais de moindre volume que la cellule mère. Les éléments isolés ou les tétrades sont dépourvus de capsule dans les milieux de culture ; la capsule existe au contraire pour le tétragène recueilli dans le sang ou les viscères des animaux inoculés. Cette capsule facilement colorable présente des contours irréguliers et des stries plus ou moins nombreuses qui séparent les éléments accolés.

Les cultures de tétragène en stries sur milieux solides ont un aspect pathognomonique. La température eugénésique est de 37° à 39°. Une température de 42° suffit à diminuer la vitalité du tétragène. La vitalité disparaît complètement après plusieurs heures d'exposition à une température de 65°, 62°, 52°.

Le micrococcus tetragenus est un organisme très pathogène pour les animaux surtout pour le cobaye et la souris blanche. Sa virulence parfois extrême est très persistante, et indépendante de l'âge de la culture; elle est exaltée par l'inoculation préalable aux animaux en expérience, de cultures chauffées, du filtrat, de la tuberculine. Pour un tétragène d'une virulence donnée, les effets pathogènes dépendent plutôt de la virulence que de la quantité de la culture injectée.

Selon la virulence, le tétragène détermine, injecté sous la peau, de l'induration, des eschares sèches ou humides, des abcès caséeux à évolution froide ou des collections renfermant un pus rappelant l'aspect des cultures.

Injecté dans les séreuses, le tétragène provoque, selon sa virulence, une simple inflammation avec hyperémie généralisée, une exsudation néomembraneuse se terminant parfois par des adhérences, des épanchements séreux, hémorragiques ou purulents offrant toujours le même pus caractéristique.

En dehors de la lésion locale, il se développe toujours une septicémie généralisée d'intensité variable. Cette septicémie se manifeste par des symptômes généraux tels que : élé-

vation de température, prostration, somnolence, immobilité, amaigrissement. Injecté à des femelles cobayes pleines, le tétragène se retrouve dans le placenta et les viscères du fœtus.

Le tétragène introduit spontanément ou expérimentalement par la voie stomacale peut déterminer une septicémie mortelle; il peut, par sa pénétration à travers les parois intestinales, provoquer une péritonite, lorsque le péritoine a été préalablement traumatisé par une inoculation de culture filtrée ou de culture chauffée.

Les cultures chauffées à 60° ou à 115° et devenues stériles, perdent toute propriété pyogène, mais restent douées d'une certaine toxicité.

Les cultures filtrées sont peu toxiques. Il en est de même du précipité alcoolique repris par l'eau distillée.

Les cultures réduites au dixième de leur volume par l'ébullition et l'extrait alcoolique évaporé dans le vide à basse température, sont plus toxiques, et déterminent de l'hypothermie, de l'amaigrissement.

III

DES MODIFICATIONS
DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG
DANS UN CAS D'HÉMOGLOBINURIE

Par MM. **VAQUEZ** et **MARCANO**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

On s'est jusqu'ici peu occupé des modifications que peuvent présenter les éléments figurés du sang dans l'hémoglobinurie. Les altérations du sérum sanguin, les changements subits de la composition physique et chimique de l'urine ont surtout attiré l'attention, et nous ne sommes pas encore définitivement fixés ni sur la pathogénie ni sur le processus anatomo-pathologique de l'hémoglobinurie. C'est que, à notre avis, les cas ne sont pas comparables entre eux et que l'on a voulu trop hâtivement opposer aux hémoglobinuries symptomatiques, l'hémoglobinurie dite idiopathique ou essentielle[1]. Cette division, à peine bonne en clinique, n'est pas plus acceptable, du moins jusqu'à présent, en anatomie pathologique et tout porte à croire qu'elle a été trop hâtivement établie. L'hémoglobinurie est un symptôme et n'est que cela. Elle peut apparaître au cours d'une maladie bien constituée et disparaître pour ne plus jamais revenir, elle peut au contraire se manifester par crises plus ou moins espacées alors que la maladie primitive qui lui a donné naissance s'est déjà en apparence effacée par le temps. L'hémoglobinu-

1. Cette opinion a déjà été soutenue par M. Lépine en 1880 (*Revue Médic. et Chirurg.*, t. IV).

rie peut être dite alors paroxystique, est-elle pour cela essentielle? Nous ne le pensons pas.

Quoi qu'il en soit, c'est un cas de cette nature que nous avons eu à observer. L'hémoglobinurie paraissait liée au paludisme, comme en fait foi l'observation suivante que nous rapportons en l'abrégeant.

M. X... (États-Unis de Colombie), 28 ans, bien portant jusqu'à 8 ans. A ce moment, fièvres intermittentes quotidiennes, qui durèrent un an-Quinine à petites doses. Cachexie paludéenne, qui ne cède qu'au changement de climat. Le malade passa d'une ville où la température moyenne est de 22°, à une autre où elle est de 15°. Il resta dans cette dernière, dix mois. Les fièvres et la cachexie auraient cessé complètement à cette époque. Il commença alors à travailler dans un bureau, en menant une vie sédentaire très régulière, et sans faire d'excès.

A l'âge de 15 ans (se trouvant à Medellin, 22°), il éprouve subitement, et sans cause appréciable, des vertiges, des nausées, des vomissements abondants, et un malaise profond que le malade compare au mal de mer, qu'il eut depuis l'occasion de connaître. Ces symptômes s'amendaient dans le décubitus dorsal, mais dès que le malade essayait de se mettre sur son séant, ils revenaient subitement avec la même intensité. Il resta ainsi couché sans pouvoir se lever pendant quinze jours. Il remarqua alors que les urines étaient noires.

Les symptômes précédents ayant disparu, le rétablissement fut complet.

Deux ans après, deuxième attaque, en tout pareille à la première, et de même durée.

Trois ans après, troisième attaque avec des symptômes généraux moins accentués que dans les précédentes.

A l'âge de 23 ans, fort accès de fièvre avec grand malaise et courbature, mais sans vertiges et sans vomissement. Quelques heures après les urines étaient colorées et le lendemain l'état général redevenait bon.

Huit mois plus tard, colique néphrétique, qui s'est répétée trois fois à quelques mois d'intervalle. La dernière a eu lieu il y a deux ans. Toutes ces coliques ont été suivies de coloration foncée des urines.

Depuis la dernière de ces coliques le malade a eu six autres attaques, trois sans aucun symptôme général, tout au plus a-t-il existé un peu de malaise, imputable à l'émotion, car il commençait à s'inquiéter de son état et chaque fois que les urines devenaient foncées, il devenait sombre et hypochondriaque. Les trois autres attaques, survenues après des excès, ont été précédées de rhumes fébriles avec un peu d'amygdalite.

Examen du malade en juin 1895. — L'aspect extérieur n'a rien de spécial. Le poids est resté le même depuis le début des accidents.

L'examen des organes thoraciques ne présente rien d'anormal. Le cœur est sain. La pression artérielle est de 14 centimètres et demi de mercure.

La rate est de volume normal, seul le foie déborde légèrement les fausses côtes et est sensible à la pression. La pression dans la région lombaire ne réveille aucune douleur.

Urines. — Acides. Densité : 1017 à 15°; urée 14,50 par litre. Acide urique 0,585; acide phosph. 1gr,63; chlorure de sodium 9,20.

Après filtration, la chaleur donne un précipité que l'acide acétique ne fait pas disparaître. L'acide azotique détermine un coagulum; de même que l'acide picrique.

Le dosage par pesée après coagulation par la chaleur donne 0,92 par litre.

L'albumine est traitée par le procédé d'Edlefsen, filtration et addition de quinze fois son volume d'eau et d'une goutte d'acide acétique. Il ne se produit pas de trouble, donc il n'y a pas de globuline.

Le mélange avec du sulfate de magnésie ne produit non plus aucun trouble.

Le réactif de Tanret ne dénote pas la présence de peptones. C'est donc de la sérine pure.

Pas traces de sucre ni de pigments biliaires.

Dans le sédiment on trouve au microscope de rares cylindres muqueux, des leucocytes et des hématies décolorées et quelques cellules épithéliales de la vessie. Des cristaux d'acide urique et des cristaux d'oxalate de chaux.

Nous faisons un examen du sang le 4 *juillet* 1895.

Il donne les résultats suivants :

Hémoglobine	12,50	(normal 12)
Hématies	3 500 000	
Leucocytes	10 000	= 1 p. 350 env.

Un second examen, sur le même sang, conservé dans le mélangeur Potain, est pratiqué six heures après, dans le but d'évaluer la résistance globulaire.

Il donne :

Hématies	3 000 000	
Leucocytes	5 000	= 1 p. 600

24 heures après nouvel examen du sang conservé.

Hématies	2 830 000

Le 5 juillet. — Le malade, qui la veille avait fait quelques excès, s'est éveillé avec un peu de malaise et de courbature. La gorge est douloureuse, les amygdales sont augmentées de volume. Le soir la température atteint 38°,5. — Les urines ont pris leur coloration noire.

Nous faisons un nouvel examen du sang le 6 juillet, c'est-à-dire pendant l'accès :

Hémoglobine.	7,5
Hématies	3 à 3 200 000
Leucocytes	7 à 8 000
	1 p. 400 environ

Le même sang contient six heures après :

Hématies.	2 650 à 2 800 000
Leucocytes.	1 p. 100 environ.

Vingt-quatre heures après :

Hématies.	2 000 000

Pendant ce temps les urines présentaient leur changement habituel de coloration. Le microscope permettait d'y retrouver des globules rouges en très petit nombre et au spectroscope on retrouvait les raies caractéristiques de l'oxy-hémoglobine.

Le 8 juillet l'accès était terminé sans que le malade ait présenté d'ictère ni de subictère, et sans que l'on ait pu constater de gonflement notable de la rate ni du foie.

Nous avons jugé bon de pratiquer le 30 juillet un nouvel examen de sang, le malade étant alors dans un état de santé tout à fait satisfaisant.

L'examen donne les résultats suivants :

Hémoglobine.	120
Hématies..	3 600 à 3 800 000
Leucocytes.	8 à 9 000 = 1 p. 400 environ.

Six heures après :

Hématies..	3 150 à 3 200 000

Vingt-quatre heures après :

Hématies.	2 900 000

Le 16 octobre. — Le malade n'a pas eu de nouvel accès. Cependant les urines sont toujours albumineuses et l'albumine qu'elles renferment est constituée par de la sérine pure.

Nous n'ajouterons que quelques remarques à cette observation clinique. Dans ce cas la seule condition étiologique à relever est l'existence antérieure du paludisme. Le froid n'a joué aucun rôle, les accès sont survenus soit à l'étranger, dans un pays à température toujours élevée, soit en France, en plein été. Enfin une seule particularité morbide persistante est à signaler, mais elle a sa valeur, c'est la présence constante d'albumine, de sérine, dans les urines.

Arrivons maintenant aux considérations qui nous ont surtout intéressés, c'est-à-dire aux modifications présentées par les éléments figurés du sang.

A ne considérer que le *nombre* des globules rouges pendant la crise et dans l'intervalle des accès, on peut voir qu'il y a une chute assez rapide dans la richesse du sang en hématies, au moment où l'hémoglobinurie apparaît. Le hasard nous a permis d'examiner le sang la veille même du jour où l'accès allait apparaître. La comparaison est donc facile. Or, l'on voit qu'en quelques heures le nombre des globules est tombé de 3 500 000 à 3 100 000, soit une perte de 400 000 globules rouges environ. Cette diminution est certes très notable, elle n'explique cependant pas les modifications suivantes[1] :

Les changements dans la *teneur en hémoglobine* sont extrêmement marqués et nullement en rapport avec la diminution du nombre des globules. Le 4 juillet, le chiffre de l'hémoglobine, mesuré à l'hémochromomètre de Malassez, atteignait 12,5. Le 6 juillet, jour de l'accès, le chiffre n'est plus que de 7,5. La chute est donc profonde et atteint le tiers environ du chiffre antérieurement constaté.

Si l'on établit par des chiffres la richesse du sang en hémoglobine d'après les trois examens rapportés plus haut, on obtient : 4 juillet, 35μg,7 ; 6 juillet (jour de la crise), 23μg,4 ; 30 juillet, 33μg,3, par million de globules rouges. On voit combien la crise hémoglobinurique a modifié le taux de l'hémoglobine; on voit de plus que le 30 juillet, c'est-à-dire 25 jours après la crise, la rénovation globulaire s'est faite (3 600 000 au lieu de 3 500 000, veille de la crise) et cependant la teneur en hémoglobine est encore restée dans des limites inférieures au taux habituel du malade (33,3 au lieu de 35,7).

Il résulte de ces observations : 1° que la crise hémoglobinurique s'est accompagnée de la destruction réelle d'un certain nombre de globules, fait qui a déjà été signalé, mais qu'il importe de mettre encore en relief; 2° que la quantité d'hémoglobine perdue par le sang dépasse de beaucoup la

1. La diminution du nombre des globules, au moment de l'accès, a déjà été notée par plusieurs auteurs (Gœtze, Kobler et Obermayer). Loumeau et Peytoureau l'ont encore signalée tout récemment.

diminution du nombre de ses hématies et témoigne, sans contredit, d'un appauvrissement réel des globules rouges qui ont persisté. Le phénomène n'est donc pas simple et il ne paraît pas logique d'établir une analogie étroite entre la cause, quelle qu'elle soit, qui a provoqué la crise hémoglobinurique et l'action connue de certains poisons sur le sang. Tandis que l'aniline sépare seulement la matière colorante, tandis que le chlorate de potasse, l'iode, la glycérine, etc., désagrègent les globules, l'agent infectieux ou toxique qui provoque l'accès hémoglobinurique paraît avoir, du moins dans notre cas, une action double, beaucoup plus manifeste cependant quant à la mise en liberté de la matière colorante du sang.

Les notions relatives à la *résistance du sang* dans l'hémoglobinurie sont encore rudimentaires. Elles consistent la plupart du temps dans des affirmations gratuites sans démonstration évidente. Cela résulte tout d'abord de ce fait que les procédés techniques qui conduisent à se faire une idée précise du phénomène qui nous occupe, sont délicats et souvent incertains. On sait que les premières observations relatives à la résistance du sang ont été rapportées par Johann Duncan et Malassez. Plus tard, MM. Hayem, Renault, etc., signalèrent la grande vulnérabilité du sang de certains animaux à la suite du jeûne ou après de grandes hémorrhagies. Murri (1880) a invoqué la diminution de résistance des hématies pour expliquer le phénomène de l'hémoglobinurie, mais il n'a pas fourni de preuves démonstratives à l'appui de cette hypothèse. Depuis ce temps, la même condition pathogénique a été admise par divers auteurs sans démonstrations plus réelles.

Les méthodes employées pour constater la résistance des globules sont au nombre de trois. La première appartient à M. Malassez; elle consiste à faire des numérations successives à intervalles de temps déterminés d'un même mélange de sang et de sérum artificiel de titre constant, que l'on conserve à l'abri de toute évaporation. Le plus simple moyen pour cela est de conserver le sang dans le mélangeur Potain dont on ferme les deux bouts avec le tube en caoutchouc. Les autres méthodes,

celle de Chanel et celle de Hamburger, ont pour objet de provoquer la dissolution des globules par l'adjonction d'un liquide destructeur (eau ordinaire) et de mesurer l'intensité de cette dissolution globulaire. Cette dernière méthode a été modifiée par Mosso et Viola. D'autres procédés ont également été mis en usage, nous n'insisterons pas plus longtemps sur ce sujet dont on trouvera un exposé très fidèle dans la thèse récente d'Urcelay (*De la résistance des globules rouges*, Thèse Paris, 1895) et nous dirons seulement que nous avons employé la méthode de M. Malassez qui paraît donner les résultats les plus constants. Si l'on compare entre eux les chiffres rapportés au cours de l'observation (page 52) on obtient le tableau suivant, suffisamment démonstratif par lui-même :

4 JUILLET (avant l'accès)	6 JUILLET (pendant l'accès)	30 JUILLET (après l'accès)
1er chiffre constaté : 3.500.000	3.200.000	3.600.000
6 h. après : 3.000.000	2.850.000	3.200.000
24 h. après : 2.800.000	2.000.000	2.900.000

Ainsi la destruction globulaire qui est de 4 à 500 000 globules après six heures pour les différents jours observés, atteint, après vingt-quatre heures, le chiffre de 1 200 000, pour le jour de l'accès, alors qu'il ne dépasse pas 700 000 dans les autres observations. Lorsque l'on étudie, à l'état normal, les phases diverses de la dissolution des globules rouges on voit que leur destruction est surtout active dans les six premières heures pour devenir beaucoup plus lente dans les heures qui suivent. Il semble, comme le dit M. Malassez, que nombre de globules, ayant déjà achevé leur carrière physiologique ou moins résistants pour une cause quelconque, disparaissent presque aussitôt, alors que les autres hématies persistent et résistent pour un temps beaucoup plus long. C'est du moins ce que nous enseigne l'observation physiologique. Si l'on fait de ces diverses phases un tableau comparatif, on aura

une démonstration frappante de la diminution de la résistance du sang dans l'hémoglobinurie.

NOMBRE	1er Examen	Après 6 h.	Après 24 h.	JOURS
3.600.000				
3.400.000				
3.200.000				
3.000.000				30 juillet
2.800.000				4 juillet
2.600.000				
2.400.000				
2.200.000				
2.000.000				6 juillet (crise)

Comme on le voit, la destruction des globules rouges au lieu de subir un temps d'arrêt après les six premières heures écoulées, s'accentue pour les heures qui suivent, témoignant ainsi de la vulnérabilité plus grande de tous les éléments constitutifs du sang.

L'altération de *la forme et de l'aspect des globules rouges* a été signalée par divers auteurs. M. Hayem, examinant le sang à l'état frais, dit avoir vu que certains globules rouges perdaient peu à peu leur hémoglobine pour se transformer d'abord en chlorocytes puis en achromacytes (Dusang, p. 991). D'autres auteurs ont insisté sur la déformation fréquente des globules, leur aspect crénelé, etc. MM. Loumeau et Peytoureau n'ont rien remarqué de semblable, et nous-mêmes, sur des préparations obtenues par dessiccation, n'avons pas constaté d'altération spéciale de la forme des globules rouges.

Le *diamètre moyen* globulaire mesuré par la méthode de M. Malassez n'a pas présenté de modification notable. Il mesurait 7 µ,65 la veille de l'accès, 7 µ,64 le jour de l'accès, 7,74 vingt-cinq jours après. On remarquait seulement le 6 juillet et le 30 juillet une augmentation réelle, bien que peu marquée du nombre des éléments extrêmes du sang (petits et grands globules), augmentation en rapport avec la crise de rénovation d'un certain nombre d'hématies.

Les *leucocytes* ne nous ont pas paru présenter de modifications appréciables.

Les altérations des éléments figurés du sang, telles que nous venons de les rapporter, ne sont pas capables à elles seules de nous renseigner sur le lieu de mise en liberté de l'hémoglobinurie. S'agit-il d'une hémoglobinhémie primitive, l'hémoglobinurie est-elle d'origine rénale? c'est ce qu'il est difficile de décider. L'influence rénale pourrait être ici invoquée avec quelque apparence de raison, puisqu'il y avait une albuminurie persistante. Mais il importe de faire remarquer qu'elle était constituée par de la sérine pure, ce qui est peu en rapport avec l'idée d'une altération rénale de quelque importance. Il sera donc nécessaire à l'avenir d'examiner de plus près l'albuminurie liée à l'hémoglobinurie afin d'établir d'une manière définitive le rapport qu'elles ont entre elles. Avant toutes choses enfin, il faudra spécifier d'une façon exacte la nature de cette albuminurie et son évolution, comme nous l'avons fait dans le cas précédent.

Nous dirons, en concluant :

1° L'hémoglobinurie est rarement pure; le plus souvent elle est accompagnée d'une destruction réelle de globules atteignant au moment de l'accès de 4 à 600000 globules.

2° La déperdition en hémoglobine dépasse de beaucoup le chiffre de la destruction globulaire, puisque, dans notre cas, elle équivaut à un tiers de l'hémoglobine totale, alors que les hématites n'ont disparu que dans la proportion de 1/9e environ.

3° La résistance du sang est très diminuée au moment des accès. Les globules détruits au bout de vingt-quatre heures sont équivalents au tiers au moins du chiffre total, alors que, en dehors des crises, ils n'égalent pas le quart de ce chiffre.

4° L'hémoglobinurie dite paroxystique ou essentielle, n'étant qu'un symptôme et non une entité morbide, il importe d'examiner, pour chaque cas, les modifications subies par le sang pour trouver les caractères propres à chacune des variétés d'hémoglobinurie. Il est possible que ces caractères soient différents suivant la cause même de l'hémoglobinurie, et cela aiderait grandement à établir une classification plus raisonnée des diverses modalités cliniques du symptôme.

IV

DU FIBROME MUSCULAIRE DISSOCIANT

A ÉVOLUTION MALIGNE

Par M. Cl. **REGAUD**
Chef des travaux pratiques d'anatomie générale à la Faculté de médecine de Lyon.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR RENAUT)

Planches I et II

I

Les néoplasmes du type conjonctif développés primitivement dans les muscles striés ne sont pas rares et ont fait l'objet d'un assez grand nombre de travaux.

Jusqu'à Lebert (1) toutes les tumeurs des muscles sont confondues sous les noms de squirrhes et de cancers. Cet auteur distingue nettement les cancers des tumeurs fibro-plastiques; il donne une observation personnelle de fibrome développé dans l'épaisseur du trapèze. — Vignes (2), en 1862, rapporte cinq observations de tumeurs embryoplastiques primitivement intra-musculaires. — Teevan (3), en 1863, réunit 62 cas de tumeurs primitives intra-musculaires, et sur ce nombre plusieurs sont d'après lui des fibromes. — Volkmann (4) pense que la plupart des tumeurs musculaires considérées avant lui comme des cancers sont en réalité des sarcomes. Il croit que le fibrome est très rare, et il en rapporte une observation personnelle avec examen microscopique peu concluant. Després (5) fait la critique des observations parues jusqu'en 1866; pour lui les fibromes de Teevan sont des cancers fibro-plastiques.

Cornil et Ranvier (6) « ne connaissent pas d'exemple de

sarcome primitif des muscles, mais les tumeurs de cette nature développées par continuité y sont très fréquentes ». Pour eux « les fibromes des muscles sont le résultat d'une irritation mécanique; ce sont des tumeurs qui, une fois développées, ne s'accroissent pas et ne déterminent pas de trouble considérable dans la fonction musculaire, à moins qu'on ne considère comme fibromes primitifs les cas d'atrophie musculaire avec productions fibreuses entre les faisceaux musculaires ».

Hénocque (7) émet des doutes sur l'existence des tumeurs fibreuses des muscles.

Lancereaux (8) appelle fibrome « toutes les néoplasies de tissu conjonctif fibrillaire ». Il ajoute : « Elles sont relativement fréquentes dans le système musculaire, se montrent presque toujours à l'état embryonnaire, rarement à l'état adulte. » Ces derniers se développent de préférence à l'union du muscle et du tendon.

Lejars (9) pense que « l'existence des fibromes des muscles striés est fort problématique; les faits groupés sous ce titre se rapportent pour la plupart à des sarcomes ou à des scléroses consécutives à une myosite chronique ».

Dans les travaux de Lemaréchal (10) Combet (11), Tédenat (12), Guitton (13), Chambe (14), il n'est question que de sarcomes musculaires purs ou mixtes.

Les fibromes de la paroi abdominale, très bien étudiés par Labbé et Rémy (15), sont développés aux dépens des aponévroses et des tendons : ce ne sont pas des fibromes musculaires à proprement parler.

II

Nous renvoyons à l'excellente thèse de A. Nové-Josserand[1] pour l'analyse des différents travaux que nous venons d'énumérer et de plusieurs autres, moins importants que

1. Le présent travail contient une partie des matériaux que nous avons fournis à notre ami A. Nové-Josserand pour sa thèse : *Étude sur les tumeurs conjonctives des muscles striés, et en particulier sur le fibrome dissociant à évolution maligne* (Lyon, déc. 1895).

nous avous volontairement omis. Nous pensons avoir suffisamment montré que les notions que l'on possède sur les tumeurs conjonctives des muscles sont vagues et contradictoires. Nous croyons pouvoir donner de ces divergences de vue deux raisons principales :

1° Il existe un assez grand nombre d'observations semblant se rapporter à notre sujet, mais souvent l'insuffisance ou l'absence de l'examen histologique entraîne des erreurs d'interprétation et l'impossibilité de classer ces tumeurs ;

2° Les auteurs ne sont pas d'accord sur la définition anatomique exacte des sarcomes et des fibromes. Dans la plupart des cas, on s'est contenté de classer ces tumeurs suivant leur évolution ; on a appelé sarcomes les néoplasmes à évolution rapide et fibromes ou fibro-sarcomes ceux qui avaient une marche plus lente.

Nous avons pu nous convaincre que le fibrome intra-musculaire était regardé comme tout à fait exceptionnel par plusieurs des auteurs dont nous avons lu les travaux. L'observation personnelle que nous rapportons nous force à croire cependant que le fibrome intra-musculaire, correspondant à la définition rationnelle que nous en donnerons, existe au même titre que le sarcome, le lipome, etc. Mais avant d'entrer dans cette question, nous croyons utile de reprendre brièvement la classification des tumeurs conjonctives des muscles.

En attendant que la connaissance exacte de la pathogénie des néoplasmes nous fournisse les éléments d'une classification plus rationnelle, nous admettrons volontiers la classification morphologique complétée par les travaux de M. Lancereaux et de M. Bard, dont voici le principe: *chacun des états par où passe un tissu donné, depuis son origine embryonnaire jusqu'à sa forme adulte, peut être représenté par une tumeur spéciale.*

Les tumeurs conjonctives des muscles peuvent ainsi être classées en deux catégories : les *tumeurs du tissu conjonctif lâche* et les *tumeurs du tissu conjonctif modelé* , cette dichotomie n'étant du reste pas absolue, puisqu'il peut exister des *tumeurs mixtes*.

A. — Dans le groupe des *tumeurs du tissu conjonctif lâche* rentrent :

1° Des *sarcomes*, correspondant au stade embryonnaire;

2° Des *myxomes*, correspondant au stade muqueux;

3° Des *lipomes*, correspondant au stade ultime.

Le *tissu conjonctif lâche adulte* ne constitue pas de tumeur spéciale, mais on trouve dans les tumeurs des autres variétés des points qui lui correspondent et le représentent dans la série.

B. — Dans le groupe des *tumeurs de tissu conjonctif modelé*, on a :

1° Des *sarcomes*, représentant la forme embryonnaire du tissu conjonctif modelé;

2° Des *fibromes*, représentant la forme adulte de ce même tissu.

Nous voyons donc que le sarcome ou tumeur formée de cellules embryonnaires correspond à la fois à des tumeurs du type conjonctif lâche et à des tumeurs du type conjonctif modelé.

Comme le fait remarquer *M. Bard* (16), le mot sarcome est une expression qui, si on se place au point de vue de l'anatomie pathologique pure, répond évidemment à des tumeurs de tissu différent. M. Bard pense même qu'on range habituellement parmi les sarcomes des tumeurs embryonnaires développées dans les glandes et qui semblent correspondre à des formes embryonnaires de tumeurs épithéliales. Enfin, pour ce même auteur, il existerait des tumeurs embryonnaires du tissu musculaire qu'on range ordinairement parmi les sarcomes.

Pour Cornil et Ranvier, « les sarcomes sont des tumeurs constituées par du tissu conjonctif embryonnaire pur ou subissant une des premières modifications qu'il présente pour devenir tissu adulte ». C'est la définition généralement adoptée. Quelques-uns cependant, depuis que la théorie épithéliale du carcinome l'emporte sur la théorie conjonctive, réservent la dénomination de sarcome aux tumeurs embryonnaires du groupe conjonctif.

Quoi qu'il en soit, au seul point de vue qui nous intéresse dans ce travail, les auteurs, dont les observations de tumeurs conjonctives des muscles servent de matériaux aux descriptions classiques, entendent par sarcome toute tumeur maligne qui n'est pas un carcinome, et, comme le carcinome ne se montre pas dans les muscles à l'état de tumeur primitive, il s'ensuit que *toutes les tumeurs malignes des muscles sont classées sous la terminologie de sarcome ou de ses dérivés.*

Ces tumeurs malignes musculaires se présentent cependant sous des aspects cliniques et microscopiques très divers : les unes ayant en général une marche rapide sont de consistance molle ; on les appelle sarcomes encéphaloïdes ou globocellulaires ; elles se montrent composées de petites cellules rondes. D'autres sont plus dures, évoluent moins vite ; les cellules qui les constituent et les noyaux de ces cellules paraissent plus ou moins allongés ; entre ces cellules se trouvent des faisceaux conjonctifs : on les appelle sarcomes fasciculés.

Quant aux fibromes, leur définition nous est donnée, disent Cornil et Ranvier, par celle du tissu fibreux, formé, comme on le sait, par des faisceaux de tissu conjonctif séparés par des cellules connectives aplaties, ramifiées et anastomosées les unes avec les autres. Ils en distinguent deux espèces : le fibrome lamelleux et le fibrome fasciculé. Et plus loin, au sujet des fibromes fasciculés, ils ajoutent : « Leur développement est mal connu parce que, en général, on les enlève à un moment où ils ont effectué toute leur croissance et où ils sont stationnaires. Nous ne l'avons pas observé nous-mêmes, mais Foerster signale dans les fibromes en voie d'accroissement des îlots de tissu embryonnaire. »

La définition de Cornil et Ranvier répond à la manière de voir adoptée par la plupart des auteurs.

Lancereaux, au contraire, désigne sous le nom de fibromes toutes les néoplasies du tissu conjonctif fibrillaire : « Nous appelons fibromes embryonnaires toutes les formes incomplètes de ce tissu qui sont généralement décrites sous le nom de sarcomes, et fibromes adultes les néoplasies dans les-

quelles le tissu pathologique accomplit toutes les phases de son évolution. »

Sous le nom de fibro-sarcomes on désigne des fibromes dans lesquels on rencontre des points de tissu conjonctif en voie d'accroissement, et ces tumeurs ont en général une évolution maligne; mais nous pensons qu'il y a là plus qu'une erreur de définition et que l'on confond les points d'accroissement de la tumeur avec du tissu embryonnaire destiné à *rester tel*[1].

Les fibromes, comme toutes les tumeurs, s'accroissent, et les cellules jeunes que l'on y rencontre, en plus ou moins grand nombre, achèvent complètement leur évolution. Une question plus délicate à trancher est de savoir si les amas de cellules embryonnaires, qu'on voit le plus souvent autour des vaisseaux, sont destinés à se transformer en cellules fixes et à édifier du tissu fibreux, ou si ce rôle doit être réservé aux cellules jeunes isolées, que l'on rencoutre çà et là et qui seraient nées de la prolifération des cellules de la tumeur.

Nous pensons donc qu'un certain nombre de tumeurs décrites jusqu'à présent sous le nom de fibro-sarcomes des muscles sont des fibromes en voie d'évolution, parce que le terme de cette évolution est du tissu fibreux pur.

1. La conception du tissu conjonctif n'a pas toujours été celle que nous admettons aujourd'hui. On a cru pendant longtemps que les faisceaux conjonctifs et même les fibres élastiques résultaient de l'étirement des cellules fixes. On sait aujourd'hui, grâce aux travaux de Ranvier. que les noyaux des cellules fixes sont toujours situés dans l'intervalle des faisceaux conjonctifs et jamais dans leur intérieur. La trame conjonctive est une différenciation de la substance fondamentale, différenciation produite sous l'influence des cellules, mais à distance.

L'ancienne conception erronée du tissu conjonctif a été le point de départ de nombreuses erreurs d'interprétation en ce qui concerne l'histologie fine des fibromes et des sarcomes. Beaucoup d'auteurs, même récemment, ont cru voir les noyaux de ces tumeurs dans l'épaisseur des faisceaux et les ont ainsi dessinés. C'est là le point de départ de l'expression *tumeur fibro-plastique* donnée autrefois par Lebert à des néoplasmes formés de *fibres-cellules.*

Le terme de sarcome fuso-cellulaire, tout en répondant réellement à des tumeurs dans lesquelles les cellules fixes ont une forme allongée, a souvent été employé à tort et par suite de l'erreur d'observation précédemment signalée, pour désigner des fibromes en voie d'accroissement. M. le professeur Renaut nous a fait remarquer que très souvent par suite d'une erreur d'observation due à des préparations insuffisamment analytiques, on est exposé à localiser dans l'intérieur des fibres conjonctives les noyaux cellulaires et à conclure à l'existence de fibres-cellules ou de cellules très fusiformes.

En un mot, pour définir une tumeur donnée, il importe de ne tenir compte que des parties de la tumeur qui ont achevé leur évolution.

Pour résumer notre opinion au sujet de la classification des tumeurs conjonctives des muscles, nous croyons qu'il faut séparer provisoirement le côté clinique et le côté anatomo-pathologique.

En clinique, on doit distinguer deux formes de tumeurs conjonctives des muscles : 1° des tumeurs malignes ; 2° des tumeurs bénignes qui sont, comme nous aurons l'occasion de le montrer, tout à fait exceptionnelles par rapport aux premières[1].

Au point de vue *anatomo-pathologique*, nous distinguons deux espèces de tumeurs conjonctives : 1° des sarcomes caractérisés par la présence de cellules rondes ou ovalaires, sans prolongements protoplasmiques, et par une substance fondamentale formée de fibres conjonctives rares et non ordonnées les unes par rapport aux autres ; 2° des fibromes caractérisés par des cellules toujours plus ou moins allongées et fréquemment munies de prolongements protoplasmiques, et par une substance fondamentale formée de faisceaux de fibres conjonctives ordonnées parallèlement les unes aux autres.

Quant à savoir quels sont dans les sarcomes, les néoplasmes qu'il faut rapporter au tisssu conjonctif lâche et ceux qu'il faut rapporter au tissu conjonctif modelé, nous pensons que c'est là une question impossible à résoudre dans l'état actuel de la science.

III

OBSERVATION. — *Tumeur du cordon spermatique enlevée en décembre 1886. — Fibrome du muscle brachial antérieur droit ayant débuté en 1888, enlevé en 1891. — Récidive sur place de cette même tumeur en 1892. — Désarticulation de l'épaule en décembre 1894. — Examen anatomique.*

Joseph B..., cultivateur, 45 ans[2], entre à l'hôpital de la Croix-

1. Les fibromes des parois abdominales rentrent pour la plupart dans cette classe (Labbé et Rémy).

2. Nous empruntons la première partie de cette observation à la thèse

Rousse dans le service de M. Maurice Pollosson pour une volumineuse tumeur du côté gauche des bourses.

Cette tumeur a débuté sans cause appréciable vers l'âge de 16 ans au-dessus du testicule gauche.

De vingt à trente ans, le sujet vit apparaître deux autres tumeurs indépendantes de la première, de sorte qu'il y avait sur le cordon trois tumeurs en chapelet. Elles se fondirent en une même masse à une époque indéterminée. La progression de la tumeur fut d'abord lente et en 1883, c'est-à-dire près de trente ans après le début, son volume était celui d'une grosse poire. Depuis elle a pris, sans cause déterminante connue, un accroissement relativement rapide.

Au moment de l'entrée à l'hôpital, la tumeur est grosse comme une tête d'adulte et descend jusqu'au-dessous de la partie moyenne des cuisses.

Les tuniques des bourses ne présentent aucune adhérence avec la tumeur qui s'étend jusqu'à l'anneau inguinal externe. Sa consistance est dure et inégale ; nulle part on ne constate de transparence. Elle est indépendante du testicule, et ne s'étend pas dans le canal inguinal.

Il n'y a pas de ganglions dans l'aine ni dans la fosse iliaque.

Il n'y a pas de phénomènes généraux.

Les seuls troubles fonctionnels résultent du poids et du volume de la tumeur.

Les symptômes précédents conduisent au diagnostic de tumeur solide du cordon spermatique appartenant au type conjonctif, d'un *conjonctivome* [1], suivant l'expression de M. Pollosson.

Une longue incision sur la face antérieure du scrotum permet d'énucléer facilement la tumeur.

La réunion a lieu par première intention et le malade sort guéri le 26 février 1887.

Examen anatomique de la tumeur du cordon. — La tumeur pèse $4^{kil},200$; elle est encapsulée. A la coupe, on trouve un tissu blanc jaunâtre, fibroïde, uniforme, sans dégénérescence, ferme et criant sous le scalpel. On n'arrive pas à trouver dans l'intérieur ou sur la surface de la tumeur les différents éléments du cordon. Le testicule et l'épididyme en sont complètement indépendants.

« L'examen microscopique fait au laboratoire de la Faculté par M. Bard donne les résultats suivants : la tumeur est uniformément constituée par des cellules conjonctives fusiformes, disposées en faisceaux parallèles ou irrégulièrement concentriques, sans stroma interstitiel et sans cellules embryonnaires rondes. C'est un fibro-sarcome conjonctif du type fasciculé. »

d'Alembert-Goget sur *les tumeurs solides du cordon spermatique*, Th. de Lyon, 1887.

1. L'expression de conjonctivome nous paraît particulièrement heureuse, parce qu'elle répond à un groupe naturel de tumeurs entre lesquelles le clinicien est souvent embarrassé pour faire le diagnostic.

En 1888, J. B... s'aperçoit qu'il porte une petite tumeur indolore, sous la peau de la région antéro-externe du bras droit. Cette tumeur, d'abord de la grosseur d'une noix, atteint progressivement le volume d'une petite orange.

En janvier 1891, il rentre à l'Hôtel-Dieu, salle Sainte-Marthe, dans le service de M. Maurice Pollosson.

On constate alors que la tumeur du cordon enlevée autrefois n'a pas récidivé.

Dans la partie inférieure de la région antéro-externe du bras il existe une tumeur du volume d'un œuf d'oie, indépendante de la peau, adhérant intimement au muscle brachial antérieur, mobile au repos et s'immobilisant pendant la contraction du muscle. De consistance dure et égale, elle n'est pas douloureuse et ne gêne en rien les mouvements.

Il n'y a pas de ganglions dans l'aisselle.

M. Pollosson fait une incision longitudinale suivant le grand axe de la tumeur et constate que celle-ci est située sous l'aponévrose d'enveloppe du bras. Elle est développée dans l'épaisseur du muscle brachial antérieur qu'elle *infiltre*. Il n'y a pas de capsule et la tumeur n'a pas de limites précises.

L'extirpation est faite aussi complètement que possible.

La réunion se fait par première intention et le malade sort guéri au bout de quelques jours.

Nous donnerons plus loin le résultat de l'examen anatomique de la pièce.

En 1892, il se fait une récidive sur place et la tumeur augmente lentement et progressivement de volume.

Le 7 décembre 1894, le malade revient à l'Hôtel-Dieu et entre dans le service de M. Pollosson suppléé par M. Jaboulay (salle Saint-Joseph, n° 24).

On constate, dans la région antéro-externe du bras droit, une tumeur grosse comme une petite orange, dure, indolente. Il n'y a pas de ganglions axillaires.

Il n'y a pas de retentissement sur l'état général.

Le 11 décembre, M. Jaboulay fait une incision en croix au niveau de la tumeur. On constate alors que le muscle brachial antérieur est envahi dans toute son épaisseur.

Le nerf radial est englobé dans le néoplasme.

Une intervention plus radicale que l'ablation simple étant jugée indispensable, la plaie opératoire est refermée.

Le 20 décembre 1894, M. le professeur Pollosson pratique la désarticulation de l'épaule.

Les suites furent simples et le malade sortit de l'Hôtel-Dieu quelque temps après ne présentant pas trace de récidive.

EXAMEN ANATOMIQUE

1. — TUMEUR ENLEVÉE EN JANVIER 1891

A. *Examen macroscopique.* — La tumeur est recouverte par l'aponévrose d'enveloppe du bras; elle est développée dans l'intérieur du muscle brachial antérieur; elle n'est pas encapsulée, elle n'a aucune connexion avec les tendons.

Sa consistance est ferme et égale.

Sur une coupe parallèle à la direction des fibres musculaires, on voit de grosses travées blanches longitudinales, émettant des travées de plus en plus fines, de façon à dessiner un reticulum élégant, dans les mailles duquel sont logés les faisceaux musculaires.

Sur une coupe transversale, la fasciculisation du muscle apparaît avec une netteté plus grande encore. Les espaces conjonctifs sont occupés par des bandes fibreuses de diamètre variable dont les prolongements s'insinuent entre les faisceaux musculaires d'ordre décroissant. Ces bandes fibreuses blanches forment sur le fond rouge brun du tissu musculaire un dessin marbré absolument caractéristique.

B. *Examen microscopique.* — Les morceaux de la tumeur ont été fixés dans le liquide de Muller, où ils ont séjourné longtemps. Le durcissement a été achevé dans la gomme et l'alcool. Les coupes ont été colorées soit au carmin aluné, soit à la glycérine hématoxylique éosinée de M. le professeur Renaut.

Les coupes transversales un peu larges examinées à un faible grossissement (fig. 1) montrent que la fasciculisation remarquablement exagérée du tissu musculaire par la trame fibreuse est poussée jusqu'au faisceau primitif, jusqu'à la fibre musculaire elle-même. Sur la coupe transversale d'un muscle sain, les faisceaux secondaires, tertiaires, etc., sont séparés par des bandes étroites de tissu conjonctif lâche; les fibres musculaires apparaissent pour ainsi dire au contact les unes des autres, et c'est à peine s'il existe entre elles des

fibrilles conjonctives très fines, accompagnées de quelques cellules fixes. Dans notre tumeur, au contraire, les faisceaux musculaires secondaires, tertiaires, etc., sont séparés par des travées fibreuses d'autant plus épaisses qu'elles limitent des unités plus importantes du tissu. Quant aux faisceaux primitifs, ils sont tous entourés par des anneaux fibreux qui les rendent absolument indépendants. Il est exceptionnel de voir deux fibres musculaires encore au contact et comprises dans le même anneau fibreux.

Ainsi donc le premier fait à remarquer *c'est l'exagération de la fasciculation régulière du muscle*, c'est la *dissociation* parfaite du tissu musculaire par le tissu fibreux néoformé.

Examinons maintenant à un plus fort grossissement la structure de la tumeur.

Le néoplasme est formé par du tissu conjonctif adulte fibreux. En effet, la *substance fondamentale* de ce tissu est constituée par des *faisceaux conjonctifs* compacts, parallèles les uns aux autres et orientés dans une direction prépondérante (fig. 2, 3, 4). Ils sont disposés en cercles concentriques autour des fibres musculaires. Sur une coupe transversale (fig. 1, 2, 3), on les voit en longueur; sur une coupe longitudinale (fig. 4, 5), on les voit coupés en travers. Ces faisceaux sont d'épaisseur moyenne. Leur section est plus ou moins régulièrement arrondie. Les fibrilles qui les composent sont indistinctes; leur coupe a un aspect homogène. Ils sont absolument incolores sur les coupes colorées au carmin aluné; l'éosine hématoxylique les teint en bleu gris de lin très pâle. Sur les coupes transversales, on voit un certain nombre de ces trousseaux fibreux qui sont parallèles aux fibres musculaires (fig. 2, *fl*); il semble que ces faisceaux longitudinaux tiennent exactement la place des fibres musculaires atrophiées ou disparues.

Les *fibres élastiques* ne se distinguent pas sur les préparations traitées par les méthodes ordinaires. Mais si l'on fait agir la potasse à 40 p. 100 sur des coupes préalablement colorées au moyen d'une solution aqueuse d'éosine, on met en évidence un réseau élastique de richesse variable, suivant les points que l'on considère.

Au sein de ce stroma constitué par des faisceaux conjonctifs fibreux et quelques fibres élastiques, on rencontre des *éléments cellulaires* qui achèvent de fixer l'opinion sur la nature du tissu de la tumeur. Ces cellules sont de plusieurs espèces :

1° Des cellules fixes du tissu fibreux;

2° Des cellules « embryonnaires »;

3° Des cellules intermédiaires entre les espèces précédentes;

4° Des cellules énormes chargées de matériaux éosinophiles;

5° Des rudiments de cellules musculaires.

1° *Cellules fixes du tissu fibreux.* — Ces cellules ne se voient bien que sur les préparations colorées à l'éosine hématoxylique, les colorations au carmin aluné et à l'hématéine étant purement nucléaires.

Leur *noyau* est ovalaire ou plus ou moins allongé. Il est pâle. Le mode de fixation employé (bichromate de potasse) ne permet pas d'étudier la disposition de la substance chromatique ni les figures de division. Le *protoplasma*, coloré en rose par l'éosine, émet des expansions membraneuses et filiformes qui entourent les faisceaux fibreux en s'appliquant à leur surface (fig. 4). Ces prolongements établissent des anastomoses entre les cellules voisines. Sur des coupes exactement transversales d'un point où le tissu fibreux a acquis son aspect définitif, le réseau des cellules fixes forme un dessin régulier. Les mailles de ce réseau sont occupées par des faisceaux conjonctifs gris de lin. Sur une coupe longitudinale les intervalles des faisceaux conjonctifs sont comblés par des files de cellules fixes; la minceur extrême de leurs prolongements latéraux ne permet pas de bien les voir et ces cellules prennent un aspect fusiforme.

Les détails que nous venons de donner sur la substance fondamentale et sur la disposition des cellules fixes du stroma de la tumeur montrent jusqu'à l'évidence que nous avons affaire à du tissu fibreux pur analogue à celui qui constitue

les tendons. C'est là l'état définitif de la néoplasie, le seul qui doive servir pour établir sa classification.

2° *Cellules « embryonnaires »*. — Mais il est des points de la tumeur où l'on rencontre des traînées ou des amas plus ou moins considérables de *cellules jeunes*. Le noyau de ces cellules est fortement coloré; il est régulièrement arrondi et ne présente pas l'aspect bosselé des leucocytes polynucléaires; il occupe presque toute l'étendue du corps cellulaire. De ces cellules on ne voit pour ainsi dire que les noyaux. Ces amas de « cellules embryonnaires » ne se rencontrent pas partout. Il est des surfaces assez étendues des coupes où l'on n'en voit point. Ils affectent ordinairement la forme de traînées (fig. 1).

Que sont ces amas de cellules? Il est facile de constater qu'un grand nombre d'entre eux ont pour centre des vaisseaux sanguins. Mais cette disposition n'est pas constante. Aussi, sans rejeter absolument l'hypothèse de leur origine vasculaire, nous pensons qu'ils sont les points d'accroissement interstitiel que l'on rencontre dans tous les fibromes en voie d'évolution.

Ces cellules « embryonnaires » ne sont pas destinées à rester telles; nées de la diapédèse ou de la prolifération des éléments de la tumeur, elles vont émettre des prolongements protoplasmiques et édifier autour d'elles de la substance fondamentale; en un mot elles aspirent à devenir identiques aux cellules adultes que nous avons étudiées précédemment.

3° — Ce qui prouve bien la réalité de cette évolution des cellules jeunes vers l'état adulte, c'est que l'on trouve dans le tissu fibreux de la tumeur tous les intermédiaires entre ces deux types tranchés. En effet, en tenant compte soit des caractères du noyau, soit de ceux du protoplasma, on suit pour ainsi dire pas à pas, sans déplacer le champ de la préparation, toutes les étapes de cette transformation.

4° — Çà et là on voit sur les coupes des groupes de cellules volumineuses aux contours arrondis; leur protoplasma est coloré en rouge brique par l'éosine; elles renferment des

vacuoles isolées ou confluentes qui contiennent une substance très réfringente. Ces cellules sont en général situées au voisinage des faisceaux musculaires et il n'est pas impossible que la matière éosinophile dont elles sont chargées soit un résidu provenant de la destruction de la substance musculaire (fig. 4, *c*).

5° — Quelques cellules moins volumineuses que les précédentes, pourvues d'un ou deux noyaux brillants, fusiformes, vaguement striées en long paraissent être le terme ultime de l'évolution régressive des fibres musculaires. Mais nous verrons que la plupart des très nombreux noyaux, que l'on rencontre dans les fibres musculaires de la tumeur, ont une destinée toute autre, et contribuent à former une partie des éléments cellulaires de la trame néoplasique (fig. 6 *a*).

Le tissu fibreux en voie d'évolution dont nous venons de faire l'étude détaillée est irrigué par de nombreux capillaires sanguins. Ces capillaires affectent une direction générale parallèle aux faisceaux fibreux ; leur calibre est toujours très petit ; on les reconnaît, sur les coupes transversales, à un cercle étroit, formé par une ou deux cellules endothéliales minces, dont on voit le noyau faire saillie dans la lumière. Ils contiennent des globules rouges disposés en files et reconnaissables à leur affinité élective pour l'éosine. Ils émettent de nombreuses pointes d'accroissement et sont parfois entourés d'une zone de « cellules embryonnaires ». Il est probable qu'il existe un rapport étroit entre la néoformation vasculaire et les amas de cellules jeunes.

Voyons maintenant ce que devient la *fibre musculaire* au sein du tissu néoformé.

Le tissu musculaire, avons-nous dit, est dissocié. Les fibres examinées sur une coupe transversale subissent une diminution dans leur diamètre et elles peuvent arriver ainsi à disparaître complètement.

Cette diminution est d'autant moins prononcée qu'on se rapproche du centre du faisceau musculaire considéré, c'est-à-dire que l'atrophie des fibres musculaires se fait dans une

direction centripète pour chaque fascicule. Les contours de la fibre musculaire conservent leur netteté jusqu'au moment de sa disparition presque complète. Jamais on n'observe d'encoche ni de morcellement, ni en général aucun signe d'une attaque de la fibre par les cellules ambiantes. Nulle part nous n'avons pu voir des cellules embryonnaires aborder une fibre musculaire : elles se tiennent au contraire assez loin d'elle et le tissu fibreux acquiert à son voisinage son maximum de densité.

Il résulte de cette constatation que la phagocytose ne joue aucun rôle dans la disparition de la substance contractile, contrairement à ce qu'on observe dans certains processus d'atrophie musculaire [1].

Sur les coupes transversales (fig. 1, 2, 3), les fibres musculaires sont entourées par un espace annulaire incolore. que l'on pourrait au premier abord croire vide et causé par la rétraction de la fibre sous l'influence des réactifs, mais un examen attentif à un fort grossissement montre qu'il n'en est rien. Cet espace clair est occupé par des fibrilles conjonctives excessivement fines, transparentes et onduleuses (fig. 3). Il est très rare de voir un noyau au sein de ces fibrilles conjonctives.

Le sarcolemme est notablement épaissi; invisible à l'état normal sur une section de la fibre, il apparaît ici (fig. 3) avec un double contour.

Le champ de la fibre musculaire n'est pas homogène. A un grossissement suffisant (fig. 2, 3), on constate un vague quadrillage qui correspond à la section des cylindres primitifs.

Les *noyaux* musculaires sont considérablement augmentés de nombre. Les uns sont marginaux, les autres sont intérieurs. Les *noyaux marginaux* sont les plus nombreux : on peut en compter de cinq à dix sur celles des fibres musculaires qui ont conservé à peu près leur diamètre normal.

Les *noyaux intérieurs* ne se rencontrent jamais sur les fibres musculaires normales de l'homme. On les trouve à

1. Metchnikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1893.

l'état normal dans les muscles de la grenouille et dans les muscles rouges du lapin.

Dans notre tumeur on peut en compter trois ou quatre sur une même section de fibre et peu de fibres en sont dépourvues. Ils sont moins réguliers que les noyaux marginaux et ils présentent ordinairement des crêtes d'empreintes.

La zone protoplasmique périnucléaire n'est pas augmentée. Sur les fibres, vues en long, on distingue autour des noyaux des granulations pigmentaires.

L'augmentation du nombre des noyaux et la formation des noyaux intérieurs sont des phénomènes précoces, car on les observe sur des fibres musculaires qui ont conservé leur diamètre normal.

Çà et là, on rencontre des fibres musculaires considérablement atrophiées et pour ainsi dire réduites à rien; mais les champs de Cohnheim, le liséré brillant du sarcolemme se voient encore, et il persiste dans la fibre quelques noyaux colorés d'une manière intense. Enfin on peut trouver des cellules musculaires qui ne sont plus représentées que par un noyau entouré d'une mince collerette de cylindres primitifs; la place qu'occupaient ces fibres musculaires, ainsi annihilées, est prise par des faisceaux fibreux à direction longitudinale.

Lorsqu'on examine des fibres musculaires vues en long, on voit que les faisceaux fibreux, apparaissant en section transversale, sont bien disposés annulairement. Les fibres musculaires ne conservent par leurs bords rectilignes; elles sont festonnées par des plis nombreux qui résultent de la striction exercée par des faisceaux fibreux annulaires. La fibre ressemble ainsi à un saucisson entouré de ficelles. Nous répétons qu'il ne s'agit pas là d'une perte de substance de la fibre, mais d'une simple plicature de la surface.

A un degré plus avancé la fibre musculaire, considérablement réduite de largeur et enserrée par les anneaux fibreux, prend l'aspect d'une colonne torse (fig. 4, 5).

La stricture concentrique aboutit en fin de compte à l'étranglement et à la section de la fibre musculaire. Le sarcolemme disparaît alors et les fibrilles musculaires s'écartent librement (fig. 5).

La double striation longitudinale et transversale de la substance musculaire est conservée rigoureusement intacte pendant toute la durée du processus évolutif. Avec un grossissement suffisant (Leitz oc. 3 obj. 1/12, à imm. hom.), on décompose aisément le cylindre primitif en ses éléments constituants bien connus : disque mince, demi-bande claire, disque épais, demi-bande claire, disque mince, etc. (fig. 5).

En étudiant avec soin les extrémités libres des fibres sectionnées par les anneaux fibreux, on acquiert des données du plus grand intérêt sur ce que deviennent les noyaux musculaires et sur la manière dont la substance contractile disparaît.

Si l'on suit un cylindre primitif en particulier, on voit qu'il ne tarde pas, après s'être écarté de ses voisins, à s'égrener en ses éléments constituants, à la manière d'un ténia qui perd peu à peu ses anneaux. La substance contractile fragmentée paraît donc être l'objet d'une sorte de digestion de la part des cellules musculaires elles-mêmes. Les cellules de la tumeur ne semblent jouer aucun rôle dans la disparition des éléments musculaires.

Nous avons vu que toutes les fibres musculaires englobées dans la néoplasie fibreuse montrent une prolifération considérable de leurs noyaux. Si nous n'avons pas pu saisir sur le fait le processus de la multiplication nucléaire, si nous n'avons vu, aussi bien dans les noyaux musculaires que dans les noyaux de la tumeur, aucun phénomène caractéristique de la division directe ou indirecte, c'est parce que la fixation lente par le bichromate de potasse est incompatible avec la conservation de la substance chromatique des noyaux.

L'augmentation du nombre des noyaux musculaires n'en reste pas moins un fait indéniable. Que deviennent ces noyaux? En aucun point on ne voit de signe d'une diminution quelconque dans leur vitalité; même dans les fibres musculaires les plus atrophiées ils fixent la matière colorante avec une grande intensité, nulle part on ne les voit fragmentés. *Nous pouvons donc conclure que les noyaux musculaires n'ont pas le même sort que la substance contractile; ils ne disparaissent pas.*

Au niveau des points où les cylindres primitifs commencent à égrener leurs éléments constituants, on voit les noyaux musculaires, reconnaissables à leur présence dans la gaine sarcolemmique au milieu des fibrilles écartées, s'entourer d'une certaine quantité de protoplasma nutritif finement granuleux. Ils individualisent ainsi des cellules qui, rompant leur dernière attache avec la fibre musculaire, deviennent libres et tombent au milieu du tissu néoplasique.

Ces cellules gardent quelquefois des marques qui ne laissent aucun doute sur leur origine musculaire : indépendamment des granulations, résidus des disques épais en voie de digestion intra-cellulaire, on peut voir dans l'intérieur même du corps cellulaire des portions importantes du squelette contractile constitué, on le sait, par les disques minces (fig. 5 *a*). Ceux-ci forment des lignes transversales pointillées; ils peuvent conserver beaucoup plus longtemps que les disques épais leur agencement réciproque.

2. — TUMEUR RÉCIDIVÉE ENLEVÉE EN DÉCEMBRE 1894

La tumeur a les mêmes caractères généraux que celle que nous venons d'étudier.

Elle est constituée par du tissu conjonctif adulte ; faisceaux conjonctifs denses, orientés parallèlement les uns aux autres, réseaux de cellules fixes, dissociation du tissu musculaire, points d'accroissement constitués par des amas de cellules jeunes, tous ces caractères, que nous avons minutieusement décrits dans la tumeur primitive, se rencontrent exactement semblables sur les coupes de la seconde tumeur.

Pour éviter des redites inutiles, nous nous contentons de renvoyer aux figures 6 et 7, qui représentent des sections longitudinales et transversales de la tumeur.

Nous pouvons résumer de la manière suivante cette longue observation clinique et anatomique :

Un homme voit se développer avec une extrême lenteur une tumeur conjonctive du cordon spermatique qui acquiert

dans la dernière année un volume énorme. Deux ans après l'ablation de cette première tumeur, il se développe, dans l'épaisseur du muscle brachial antérieur droit, un néoplasme dont la récidive conduit à une désarticulation de l'épaule. Si nous en jugeons par l'examen histologique sommaire, rapporté dans la thèse d'Alembert-Goget, la tumeur du cordon n'est autre chose qu'un fibrome en voie d'accroissement.

Le diagnostic de la tumeur musculaire ressort tout naturellement de l'examen histologique que nous avons rapporté. Il ne s'agit pas d'une myosite chronique, puisque la lésion a récidivé; cette idée vient cependant à l'esprit de ceux qui examinent nos préparations sans connaître leur provenance. La plupart des anatomo-pathologistes concluraient à un fibro-sarcome.

Quels sont donc les éléments d'un diagnostic entre un fibrome pur en voie d'accroissement et un fibro-sarcome? En un mot, quelles sont les définitions de ces deux tumeurs?

Nous réservons le nom de *fibro-sarcome* à une *tumeur mixte*, dans laquelle on rencontre des masses plus ou moins volumineuses de cellules jeunes ne subissant pas l'évolution conjonctive, à côté de bandes de tissu fibreux parfaitement constitué. Ces tumeurs ne sont pas très rares. *Les deux types de tissu conjonctif y évoluent chacun pour leur compte.* De même, on appelle myxo-sarcomes des tumeurs dans lesquelles on observe des points myxomateux et des points sarcomateux dont l'existence et l'évolution sont indépendantes. Dans le fibrome en voie d'accroissement on trouve aussi des cellules jeunes, mais ces cellules sont disséminées ou réunies en *petits* amas. Par suite de leur évolution vers le type des cellules fixes du tissu conjonctif adulte, le volume de ces amas reste toujours minime et contraste par sa petitesse avec le caractère rapidement évolutif des éléments qui les constituent. Ajoutons que l'on peut suivre aisément dans ce dernier cas les transformations subies par les cellules embryonnaires.

Notre tumeur constituée dans ses points définitifs par du tissu fibreux est donc bien un fibrome.

Quels rapports existe-il entre les deux tumeurs fibreuses

qui ont évolué successivement chez notre malade? S'agit-il d'une métastase de la première tumeur dans le brachial antérieur, ou bien de deux fibromes originellement distincts? Cette question nous paraît insoluble. Nous ferons seulement remarquer que la pluralité des néoplasmes chez un même sujet est un fait bien connu aujourd'hui, et que précisément tous les auteurs ont constaté une véritable gradation dans leur malignité, comme si leur *coefficient d'évolution* devenait de plus en plus élevé. Dans tous les cas notre observation ne rentre pas dans le cadre de « deux tumeurs de tissus différents évoluant simultanément sur le même sujet[1] ».

Quant à la récidive, elle possède exactement la même constitution histologique que la tumeur primitive : c'est aussi un fibrome. Ce fait important montre qu'à aucun moment le fibrome musculaire primitif ne s'est transformé en sarcome. Il s'agit donc d'un *fibrome primitivement malin.*

Ainsi, au point de vue histologique, nous avons affaire à du fibrome et au point de vue clinique à une tumeur maligne. Cette opposition doit-elle nous étonner? Ne sait-on pas que certains fibromes naso-pharyngiens, que certains fibromes de la paroi abdominale peuvent se comporter cliniquement comme des tumeurs malignes, sans cesser d'être constitués par du fibrome pur?

Nous avons recherché s'il n'existe pas dans la science des faits que nous puissions rapprocher du nôtre.

Les tumeurs conjonctives et notamment les fibromes développés aux dépens des tendons, de leurs expansions, et des aponévroses sont assez fréquents. Mais les tumeurs conjonctives à siège nettement intra-musculaire sont beaucoup plus rares.

Presque toujours ces néoplasmes se contentent de refouler le tissu musculaire sans lui faire subir de véritable dissociation. Les sarcomes appartenant à cette dernière variété sont aujourd'hui bien connus (Lemaréchal, Guitton, Chambe, etc.).

A côté de ces sarcomes, les auteurs signalent un assez grand nombre d'observations de fibro-sarcomes. Ce que nous

1. Lannois et Courmont. *Rev. de méd.*, 1894.

avons dit au sujet de la définition des fibromes et des fibro-sarcomes nous permet de penser que plusieurs de ces tumeurs sont en réalité des fibromes en voie d'accroissement.

Le *caractère dissociant* se rencontre dans les tumeurs secondaires des muscles envahis par continuité de tissu, par exemple : cancer de la langue, grand pectoral envahi par le cancer du sein, etc.; on peut le trouver jusqu'à un certain degré également à la périphérie des tumeurs intermusculaires; mais dans notre cas, ce caractère acquiert une importance tellement prépondérante qu'il en fait une tumeur à part.

Nous ne l'avons rencontré à un tel degré que dans une observation de Montané (17) relative à un sarcome développé dans les muscles intercostaux du cheval.

IV

Le point le plus intéressant de l'observation histologique que nous avons rapportée en détails est évidemment la manière dont se comporte la fibre musculaire aux prises avec la tumeur.

Depuis longtemps cette question de la réaction de la fibre musculaire striée dans les néoplasmes a préoccupé les histologistes, et avec raison : elle est en effet d'une importance capitale soit au point de vue de l'anatomie générale du tissu musculaire, soit au point de vue de l'histogénèse des tumeurs.

Nous n'en donnerons pas ici l'historique complet et détaillé : nous renvoyons aux travaux antérieurs, notamment à celui de Christiani (18), et surtout à la thèse de A. Nové-Josserand; voici seulement l'état actuel de nos connaissances sur ce sujet.

Il est certain que la fibre musculaire striée ne se comporte pas de la même façon dans toutes les tumeurs : tantôt elle est entièrement passive, tantôt elle réagit. Elle est *passive* dans un grand nombre de néoplasmes épithéliaux envahissant le muscle secondairement; on voit alors les fibres musculaires disparaître, morcelées par les cellules cancéreuses qui

prennent leur place. — D'autres fois, dans quelques tumeurs épithéliales secondaires et dans un grand nombre de tumeurs conjonctives, en même temps que la substance contractile disparaît, *les noyaux musculaires prolifèrent* et récupèrent leurs propriétés embryonnaires.

Le fait de la prolifération nucléaire a été vu en premier lieu par *Schrœder van der Kolk* (19) en 1853, et confirmé depuis par presque tous les auteurs qui se sont occupés de la question. C'est actuellement un fait rigoureusement établi.

Les divergences commencent quand il s'agit d'expliquer ce que deviennent ces noyaux proliférés. Depuis longtemps (v. la thèse de Christiani) on a pensé que ces nouveaux éléments peuvent se transformer en cellules de la tumeur. *Sokolow* (20) en 1873, dans un important travail, pense que tant dans les cancers que dans les sarcomes, les cellules d'origine musculaire contribuent pour une part très importante, peut-être même exclusive, à l'accroissement du néoplasme.

Christiani, développant l'opinion de Cornil et Ranvier, pense que les conclusions de Sokolow sont trop absolues. Il ne lui paraît pas démontré que les noyaux musculaires proliférés se transforment en cellules cancéreuses.

Pour nous, nous résumons notre travail dans les conclusions suivantes :

V

1° Le *fibrome pur* des muscles striés, tour à tour admis et nié par les auteurs, doit être considéré comme rare, mais existant réellement.

A. — Au point de vue de leur *siège* on doit distinguer deux variétés de fibromes :

a) Les fibromes développés aux dépens des tendons, des aponévroses et de leurs expansions ; ces tumeurs s'accroissent en écartant le tissu musculaire (exemple : fibrome de la paroi abdominale).

b) Les fibromes développés dans l'intérieur même des faisceaux musculaires ; ces tumeurs dissocient le tissu mus-

(14) Chambe, Thèse de Paris, 1894.

(15) Labbé et Rémy, *Traité des fibromes de la paroi abdominale*, 1888.

(16) Bard, *Précis d'anat. path.*, 1890.

(17) Montané, Comptes rendus de la *Société de Biologie*, 26 mai 1894.

(18) Christiani, *Contribution à l'étude du développement des tumeurs malignes dans les muscles striés*. Thèse, Berne, 1887.

(19) Schrœder van der Kolk, *Nederland Lancet*, 1853.

Pour la bibliographie des tumeurs des muscles et des modifications de la fibre musculaire dans les tumeurs, voyez :

(20) A. Nové-Josserand, Thèse de Lyon, 1895.

EXPLICATION DES PLANCHES I ET II

Les planches qui accompagnent ce travail ont été lithographiées d'après les dessins originaux de M. Goujet.

Fig. 1. — *Tumeur primitive.* — Liq. de Muller. — Gomme et alcool. — Carmin aluné.

Coupe transversale (perpendiculaire à la direction du muscle).
Verick. Obj. 00 Oc. 1.
Travées fibreuses dissociant le tissu musculaire dont on voit les fibres entièrement isolées les unes des autres et groupées en faisceaux d'ordre croissant. Dans les travées fibreuses, quelques traînées de noyaux appartenant à des cellules « embryonnaires ».

Fig. 2. — *Tumeur primitive.* — Coupe transversale. Glycérine hématoxylique éosinée. Conserv. dans la glycérine.

Reichert Obj. 5. Oc. I.
Les faisceaux fibreux sont disposés concentriquement autour des fibres musculaires. Pas de « cellules embryonnaires ».
f. l. Faisceau conjonctif parallèle à la direction des fibres musculaires et coupé en travers.
n. i. Fibres musculaires contenant des noyaux intérieurs.

Fig. 3. — *Même préparation.* — Vue à un plus fort grossissement.

Vérick. Obj. 7. Oc. 1.
Le sarcolemme de la fibre musculaire est épaissi et se voit grâce à son double contour. Autour de chaque fibre, existe un espace annulaire, clair, renfermant des fibrilles conjonctives fines, longitudinales et concentriques.
Outre les noyaux marginaux (sous le sarcolemme), il existe quatre noyaux intérieurs.

Fig. 4. — *Tumeur primitive.* — Coupe longitudinale, Glycérine hématoxylique éosinée. Conserv. dans la glycérine.

Fibre musculaire vue suivant sa longueur, très diminuée de largeur. Striation très bien conservée. Cette fibre est entourée concentriquement de faisceaux fibreux très denses qui apparaissent ici en coupe transversale, avec leur réseau de cellules fixes.
c. Cellules volumineuses chargées d'une matière brillante homogène, fixant avec avidité l'éosine et paraissant résulter de la désagrégation de la substance musculaire.

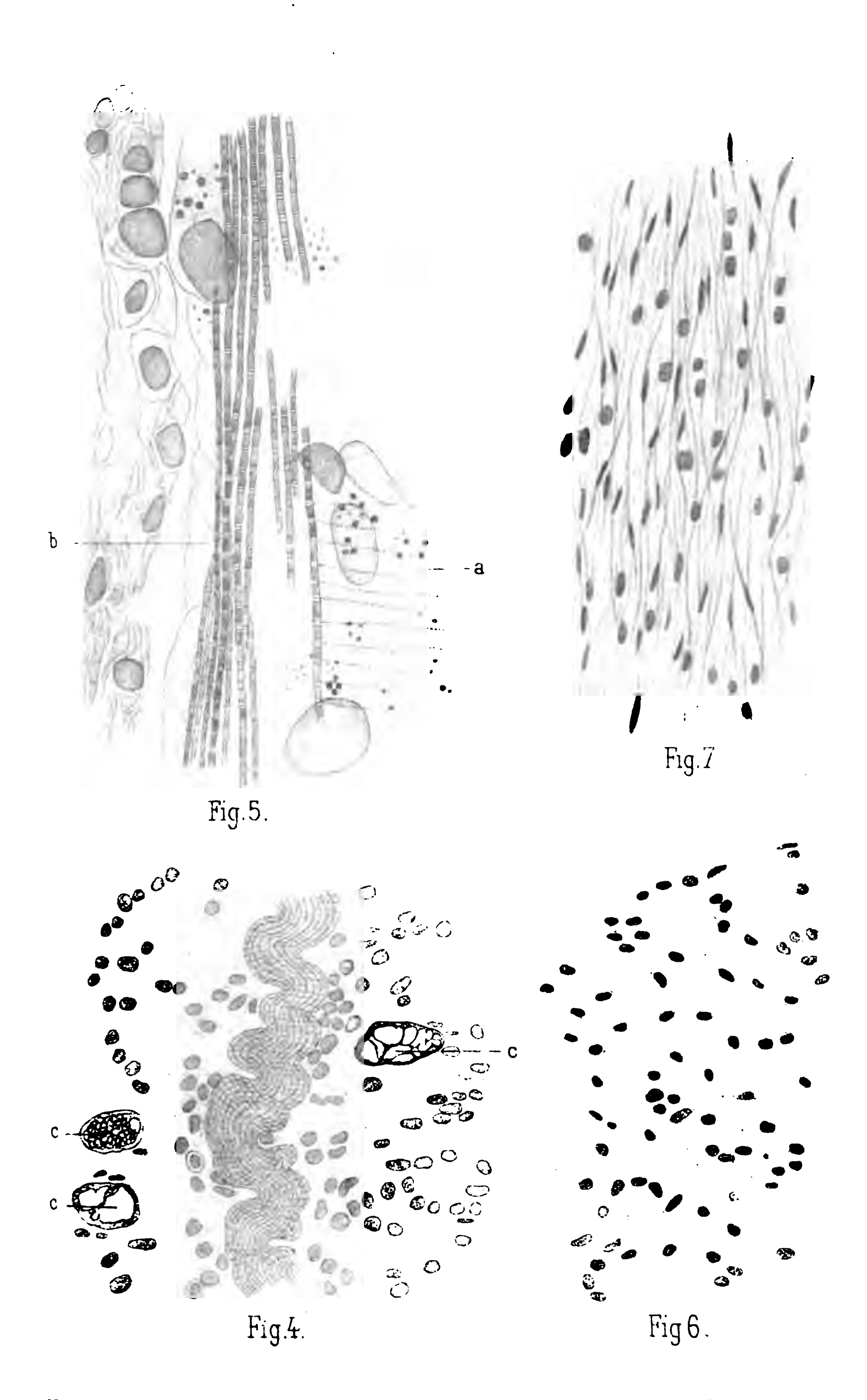


Fig. 5.

Fig. 7

Fig. 4.

Fig 6.

Nicolet lith. G. Masson Editeur. Impies Lemercier, Paris.

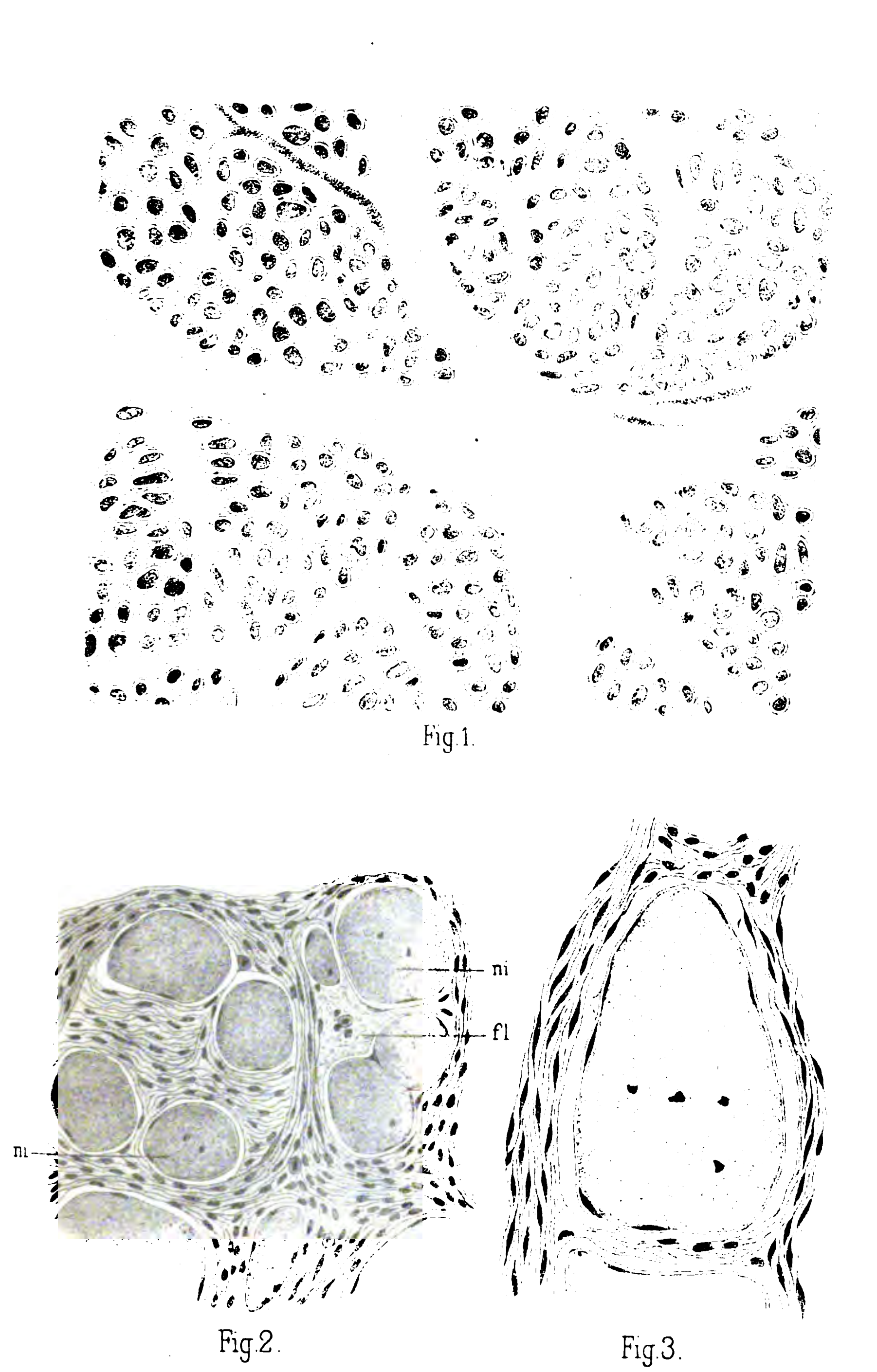


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 5. — *Même préparation.*

Leitz. Obj. 1/2 immersion hom. Oc. 3, tub. 160mm.

Fibre musculaire dont les cylindres primitifs, écartés naturellement les uns des autres, sont en voie de fragmentation et de disparition.

a. Lambeau de sarcolemme auquel adhèrent une mince couche de protoplasma granuleux et quelques noyaux musculaires. Les lignes de points très fines et parallèles sont constituées par les disques minces de la striation, disques minces formant, comme on le sait, la charpente de la substance contractile. Les grosses granulations sont des disques épais en voie de disparition. Le protoplasma de la fibre musculaire se segmente en cellules distinctes, ayant chacune un noyau, ces cellules, nullement dégénérées, contribuent à former le stroma fibreux néoplasique; elles digèrent la substance contractile du muscle,

A gauche du faisceau de cylindres primitifs, on voit du tissu fibreux.

b. Gaine sarcolemmique renfermant le protoplasma musculaire et les cylindres primitifs.

Fig. 6. — *Récidive*. — Coupe transversale. — Glycérine hématoxylique éosinée.

Cette coupe montre le tissu de la tumeur constituée par des faisceaux conjonctifs serrés tendiniformes, et un réseau de cellules fixes anastomosées.

Fig. 7. — Un autre point de la même préparation.

Faisceaux fibreux vus en long.
Reichert. Obj. 6. Oc. 3.

V

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR LES PURGATIFS

Par M. le Dr **Arthur CLOPATT** de Helsingfors (Finlande)

Agrégé de l'Université.

PLANCHE III

Il y a quelques années, j'ai, dans une courte communication préliminaire, rendu compte des résultats auxquels je suis arrivé, relativement au mode d'action de certaines substances employées en médecine comme purgatifs[1]. Diverses circonstances m'ont empêché jusqu'ici de publier complètement les expériences faites dans ce but, et qui vont être exposées dans le présent mémoire.

Comme on le sait, les opinions sur le mode d'action des purgatifs ont été très partagées et l'on n'a pas été d'accord, principalement sur l'effet produit par ces médicaments; on ne sait s'ils causent une augmentation de sécrétion de la paroi de l'intestin ou une accélération du mouvement péristaltique. Comme je ne veux pas traiter ici l'historique étendu de la question, dont on trouve un résumé dans les manuels de pharmacologie[2], je vais seulement exposer les motifs qui m'ont conduit à en aborder l'étude.

Les recherches publiées avant que mon travail fût commencé dataient d'une période où l'on partait généralement de l'hypothèse que les fonctions sécrétoires de l'organisme pouvaient être expliquées par les lois de l'osmose et de la filtration identiques à celles qui existent en dehors de

1. In *Commentationes variae in memoriam actorum* CCL *annorum edidit Universitas Helsingforsiensis* : II, *Afhandlingar utgifna af Medicinska Fakulteten* (VI, Étude sur l'action des purgatifs).

2. Voir NOTHNAGEL u. ROSBACH, *Handbuch der Arzneimittellehre*, 1te Aufl., Berlin, 1880, p. 19; et BINZ, *Vorlesungen über Pharmakologie*, 2te Aufl, Berlin, 1891, p. 643 et 644.

toute action organique. Des travaux plus récents, parmi lesquels je mentionnerai seulement ceux de Heidenhain sur les glandes sécrétantes, montrèrent cependant qu'on était obligé de modifier les idées à cet égard, que c'était dans l'action vitale des cellules qu'on avait à chercher l'explication de la sécrétion. Voilà pourquoi il me parut intéressant de reprendre la question des purgatifs en me plaçant au point de vue suivant : l'état des cellules, dans la muqueuse de l'intestin, doit être observé. Ensuite, j'ai voulu appliquer une méthode qui permît de juger et d'apprécier d'une manière exacte et démonstrative la quantité de liquide que les diverses substances pourraient faire exsuder de la muqueuse de l'intestin.

Mes expériences furent faites sur des lapins; l'animal, attaché par le dos sur une planche à vivisection, était plongé dans une caisse en zinc en forme de parallélipipède, construite spécialement dans ce but et remplie d'une solution de sel de cuisine (0,6 p. 100), à la température de la chaleur naturelle du sang. Le ventre fut ouvert par une incision faite sur la ligne blanche, une partie de l'intestin mise à nu et ligaturée en deux endroits distants de 10 centimètres; ensuite, par une ouverture faite dans le même intestin à l'aide de ciseaux, le remède dont on voulait essayer l'effet fut injecté. Dans l'ouverture ainsi pratiquée, on introduisait une canule de verre que l'on fixait, et que l'on mettait ensuite en communication avec un manomètre gradué par un tuyau de caoutchouc et par un tube de verre en forme de Ω, pendant sur un des côtés de la boîte. En passant les ligatures autour de l'intestin, on avait soin de ménager l'artère longeant l'attache du mésentère sur la paroi de l'intestin. Tout l'appareil de conduite était rempli du remède dont on devait étudier l'effet si celui-ci était un liquide; quand on employait des substances en poudre, l'appareil était rempli d'eau. L'anse intestinale ligaturée était au niveau du point zéro du manomètre (voir la figure page 101).

L'influence de la substance employée sur le mouvement péristaltique pouvait être vue directement sur l'anse et se manifestait, en outre, par des oscillations dans le manomètre.

Dans la majorité des cas, j'attachais en outre au tuyau ouvert du manomètre, par un tuyau de caoutchouc, un tambour de Marey, dont le levier transmettait les oscillations de la colonne de liquide dans le manomètre à un kymographion de Ludwig. Ce procédé est cependant assez pénible, à cause de la durée en général longue des expériences. La longueur des courbes ainsi obtenues est telle que je dois renoncer à les reproduire ici, mais je veux pourtant mentionner ce procédé comme un moyen d'obtenir une expression objective des contractions péristaltiques.

Avant de procéder à l'exposé des expériences, je veux faire la remarque que j'évitais d'employer des narcotiques, parce que ceux-ci exercent une action sur le mouvement péristaltique et que je faisais en général séparément les expériences sur l'intestin grêle et sur le gros intestin. La première observation fut prise aussitôt après que l'expérience était entrain; la dernière observation de chaque expérience marque le moment où l'expérience fut finie.

EXPÉRIENCE I. 19 *avril* 1889. — Lapin de grandeur moyenne. Infusion de coloquinte (1 : 150) dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 37 m. après-midi.	53 m/m	De petites oscillations dans le manomètre, isochrones à la respiration.
A 12 h. 40 m. —	40	Pas de mouvements péristaltiques.
A 12 h. 50 m. —	42	
A 1 h. —	43	
A 1 h. 10 m. —	42	
A 1 h. 15 m. —	42	
A 1 h. 20 m. —	42	
A 1 h. 22 m. —	42	

EXP. II. 21 *avril* 1889. — Lapin de grandeur moyenne. Infusion de coloquinte (2 : 150) dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 35 m. après-midi.	60 m/m	
A 12 h. 45 m. —	50-52	
A 12 h. 55 m. —	48	Par intervalles de petites contractions péristaltiques.
A 1 h. 15 m. —	50-52	
A 1 h. 35 m. —	50-52	
A 1 h. 50 m. —	45	
A 2 h. —	49-51	
A 2 h. 20 m. —	53-55	
A 2 h. 25 m. —	57	L'animal meurt.

EXP. III. 20 *avril* 1889. — Grand lapin. Infusion de coloquinte (1 : 150) dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 40 m. après-midi.	74 m/m	
A 12 h. 42 m. —	65	La canule se dégage; l'anse fut de nouveau remplie.
A 12 h. 45 m. —	112	
A 12 h. 50 m. —	72	
A 1 h. —	78	
A 1 h. 15 m. —	75-78	
A 1 h. 25 m. —	73-75	Tout le temps de petites oscillations, isochrones aux respirations.
A 1 h. 40 m. —	73-75	
A 1 h. 50 m. —	70	L'animal meurt.

EXP. IV. 22 *avril* 1889. — Lapin de grandeur moyenne. Infusion de coloquinte (2 : 150) dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 1 h. 35 m. après-midi.	45-47	Pas de mouvements péristaltiques.
A 1 h. 55 m. —	43-44	Oscillations, isochrones aux respirations
A 2 h. 20 m. —	46-47	
A 2 h. 35 m. —	47-48	

EXP. V. 30 *avril* 1889. — Lapin d'un poids de 1 850 grammes. Infusion de séné (17 : 100) dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'anse.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
10 m/m	à 1 h. 28 m. après-midi.	44 m/m	Oscillations respiratoires dans le manomètre, mais pas de mouvements péristaltiques.
—	à 1 h. 32 m. —	46	
9	à 1 h. 39 m. —	43	
—	à 1 h. 55 m.	38	
—	à 2 h. 15 m. —	40	
—	à 2 h. 25 m. —	40	
—	à 2 h. 35 m. —	42-43	
—	à 2 h. 45 m. —	42-43	
—	à 3 h. —	43-44	

EXP. VI. 4 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 620 grammes. Infusion de séné (17 : 100) dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'anse.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 50 m. après-midi.	50-75	Contractions péristaltiques modérées, aussi avant l'injection.
—	à 1 h. 15 m. —	50-75	— — —
7	à 1 h. 35 m. —	50-75	— — —
7	à 2 h. —	53-70	Mouvements péristaltiques moins vifs.

EXP. VII. 3 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 650 grammes. Infu-

sion de séné (17 : 100) dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 50 m. après-midi	45 m/m	Contractions péristaltiques vives dans l'anse ligaturée, aussitôt après l'injection.
A 1 h. —	65-75	
A 1 h. 10 m. —	65-85	
A 1 h. 15 m. —	75-85	
A 1 h. 30 m. —	75-85	
A 1 h. 55 m. —	115	Mouvements péristaltiques beaucoup moins vifs.
A 2 h. —	130	L'anse paraît être plus distendue. On tire du liquide du manomètre. Après la réunion des tuyaux, la pression manométrique est de 5m 6/m.
A 2 h. 7 m. —	160	
A 2 h. 25 m. —	180	Mouvements péristaltiques faibles.

Exp. VIII. 22 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 1 200 grammes. Infusion de racine de rhubarbe (10 : 100) dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 15 m. après-midi.	90 m/m	Mouvements péristaltiques faibles.
—	à 12 h. 25 m. —	75-90	De temps en temps, mouvements péristaltiques.
10 m/m	à 12 h. 45 m. —	73	— — —
8	à 12 h. 55 m. —	73-75	
—	à 1 h. 5 m. —	73	Encore quelques mouvements péristaltiques faibles.
8	à 1 h. 15 m. —	73-75	

Exp. IX. 10 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 2530 grammes. Infusion de racine de rhubarbe (10 : 100) dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 15 m. après-midi.	75-80 m/m	Déjà avant l'injection, mouvements péristaltiques, qui se continuent aussi après celle-ci.
—	à 12 h. 30 m. —	70	Pas d'oscillations, pas de contractions péristaltiques ; l'anse est beaucoup moins distendue. Injection du liquide avec une seringue de Pravaz.
—	à 12 h. 40 m. —	70	Oscillations très petites; les contractions péristaltiques ont presque cessé dans l'anse ligaturée et dans les anses voisines.
9 m/m	à 12 h. 55 m. —	68	L'anse est affaissée. On injecte de nouveau de l'infusion de rhubarbe dans l'anse. Après l'injection, des contractions péristaltiques survinrent pendant quelques secondes ; l'anse est modérément distendue, assez molle.
—	à 1 h. —	75	L'anse paraît molle; encore des mouvements péristaltiques.
—	à 1 h. 15 m. —	70	
—	à 1 h. 30 m. —	68	
8	à 1 h. 45 m. —	67	L'anse est très molle. Mouvements très faibles seulement.

Exp. X. 23 *avril* 1889. — Lapin d'un poids de 1 110 grammes. Calomel 0gr,20 dans une anse de l'intestin grêle; de l'eau dans la conduite des tuyaux et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 1 h. 5 m. après-midi.	45 m/m	Pas de mouvements péristaltiques.
A 1 h. 10 m. —	55	
A 1 h. 15 m. —	52	
A 1 h. 25 m. —	50	
A 1 h. 50 m. —	50	Pas de mouvements péristaltiques.
A 2 h. 10 m. —	49	
A 2 h. 20 m. —	49	
A 2 h. 30 m. —	48	Pas de mouvements péristaltiques. Tout le temps de petites oscillations dans le manomètre, isochrones aux respirations.

Exp. XI. 9 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 710 grammes. Calomel 0gr,20 dans une anse de l'intestin grêle; de l'eau dans les tuyaux et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 55 m. après-midi.	30 m/m	Contractions péristaltiques avant l'injection. Par injection d'eau avec une seringue de Pravaz dans l'anse ligaturée, on fait monter la pression. Les mouvements péristaltiques cessent bientôt après oscillations, isochrones aux respirations.
—	à 12 h. 56 m. —	70	
—	à 1 h. 10 m. —	70	De temps en temps contractions péristaltiques très faibles.
—	à 1 h. 20 m. —	65	
5 m/m	à 1 h. 30 m. —	60	Mouvements péristaltiques faibles.
5	à 1 h. 45 m. —	60	— —
5	à 2 h. —	63	Pas de contractions péristaltiques.
5	à 2 h. 15 m. —	63	— —
5	à 2 h. 30 m. —	65	De temps en temps, contractions très faibles.
5	à 2 h. 45 m. —	65	— —

Exp. XII. 20 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 660 grammes. Calomel, 0gr,20 dans une anse de l'intestin grêle; de l'eau dans la conduite des tuyaux et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 5 h. 30 après-midi	115-130	Oscillations fortes dans le manomètre (contractions péristaltiques, qui cessent après 5 minutes).
A 5 h. 40 m. —	75 m/m	Mouvements péristaltiques faibles (ne se montrant pas dans le manomètre).
A 6 h. —	70	Quelquefois contractions péristaltiques. La pression monte alors jusqu'au-dessus de 100 m/m.
A 6 h. 20 m. —	70	Pas de mouvements péristaltiques.
A 6 h. 30 m. —	70	— —

Exp. XIII. 24 *avril* 1889. — Lapin d'un poids de 1 030 grammes.

Calomel, 0gr,20 dans une anse du gros intestin, de l'eau dans les tuyaux et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 50 m. après-midi	80 m/m	Aussitôt après l'injection, mouvements péristaltiques.
A 1 h. —	73-76	
A 1 h. 10 m. —	65-67	
A 1 h. 20 m. —	62-63	Contractions péristaltiques moins vives.
A 1 h. 40 m. —	56-58	Presque pas de mouvements péristaltiques.
A 2 h. 5 m. —	55-57	
A 2 h. 15 m. —	55-56	
A 2 h. 30 m. —	55	— —
A 2 h. 40 m. —	55	
A 2 h. 50 m. —	56-57	— —

Exp. XIV. 27 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 980 grammes. Huile de ricin dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 7 m. après-midi.		40 m/m	Contractions péristaltiques dans l'anse, ne se montrant pas dans le manomètre. Dans les anses voisines, pas de mouvements péristaltiques, en revanche d'assez vifs dans le rectum.
10 m/m	à 12 h. 10 m.	—	70	
10	à 12 h. 25 m.	—	53	Mouvements péristaltiques faibles ; pas d'oscillations dans le manomètre.
11	à 12 h. 40 m.	—	55	— — —
10	à 12 h. 45 m.	—	44	— — —
10	à 1 h. 0 m.	—	55	Mouvements péristaltiques faibles. Une oscillation lente, dans le manomètre, pendant laquelle la pression monte à 70 m/m.
10	à 1 h. 10 m.	—	70	
10	à 1 h. 25 m.	—	70	
10	à 1 h. 35 m.	—	75	Peu de contractions péristaltiques.
10	à 1 h. 45 m.	—	71	— — —
10	à 2 h. 0 m.	—	71	Pas de mouvements péristaltiques.
10	à 2 h. 10 m.	—	70	— — —
10	à 2 h. 20 m.	—	70	— — —

Exp. XV. 27 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1 000 grammes. De l'huile de ricin dans un anse du gros intestin et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 20 m. après-midi.		55 m/m	Aussitôt après l'injection, contractions vives dans l'anse et aussi dans les parties voisines de l'intestin. Les oscillations ne se montrent pourtant pas dans le manomètre. A 12 h. 38 m., l'animal fit un soubresaut; la pression monta alors à 80 m/m, pour tomber ensuite lentement à 55. Un peu de matière fécale a pénétré dans la canule.
10 m/m	à 12 h. 30 m.	—	50	
10	à 12 h. 40 m.	—	54	
11	à 12 h. 50 m.	—	40	Mouvements péristaltiques faibles.
11	à 1 h. 0 m.	—	35	— — —

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
10	à 1 h. 10 m.	—	35	Contractions péristaltiques un peu plus vives, ne se montrant pas dans le manomètre.
11	à 1 h. 20 m.	—	35	Mouvements péristaltiques lents.
11	à 1 h. 35 m.	—	38	Un peu de contractions péristaltiques
10	à 1 h. 45 m.	—	45	— — —
10	à 2 h. 0 m.	—	45	— — —
10	à 2 h. 10 m.	—	45	— — —
10	à 2 h. 20 m.	—	42	Toujours des mouvements péristaltiques pas trop faibles.

Exp. XVI. 17 *août* 1889. — Lapin d'un poids de 1 030 grammes. Dans une anse de l'intestin grêle on introduit d'abord de l'huile d'olive à 12 h. 25 m. a. m. Mouvements péristaltiques aussitôt après l'injection, qui deviennent bientôt moins vifs. La pression dans le manomètre, au commencement de l'expérience 15 millimètres, monte d'habitude au moment des contractions à 20 millimètres seulement, quelquefois à 50 millimètres. A 12 h. 30 injection à l'aide d'une seringue de Pravaz, dans l'anse ligaturée, d'une goutte d'huile de croton, dissoute dans de l'huile d'olive.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
10 m/m	à 12 h. 30 m.	après-midi.	15 m/m	Mouvements péristaltiques faibles.
10	à 12 h. 45 m.	—	20-50	— — —
10	à 1 h. 0 m.	—	20-50	
10	à 1 h. 15 m.	—	25-55	Contractions péristaltiques un peu plus vives.
10	à 1 h. 45 m.	—	20	A 1 h. 45 m., injection d'une seringue de Pravaz d'huile d'olive plus une goutte d'huile de croton.
10	à 2 h. 5 m.	—	23	Pas de mouvements péristaltiques. De nouveau à 2 h. 5 m. une seringue d'huile d'olive plus une goutte d'huile de croton
10	à 2 h. 15 m.	—	28	Pas de contractions péristaltiques.
10	à 2 h. 30 m.	—	28	— — —

Exp. XVII. 17 *juillet* 1889. — Lapin d'un poids de 980 grammes. Injection dans une anse du gros intestin d'huile d'olive, plus tard d'huile de croton.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
15 m/m	à 11 h. 50 m. du matin .	30 m/m	Pas de mouvements péristaltiques.
15	à 12 h. 0 m. midi. . . .	30	— — —
15	à 12 h. 5 m. après-midi.	30	Injection d'une seringue de Pravaz d'huile d'olive, plus une goutte d'huile de croton. Aussitôt après l'injection, pas de mouvements péristaltiques.
15	à 12 h. 20 m. —	30	Pas de contractions péristaltiques.
15	à 12 h. 25 m. —	30	L'animal fait de forts soubresauts à la suite desquels le museau plonge dans l'eau. Quoiqu'on enlève l'animal aussitôt, il meurt.

Un aperçu des résultats auxquels ont conduit les expériences ci-dessus énumérées est donné par le tableau suivant :

Tableau I

EXPÉRIENCES	SUBSTANCES EMPLOYÉES	PARTIE DU CANAL INTESTINAL	INFLUENCE SUR LA PRESSION DANS LE MANOMÈTRE	INFLUENCE SUR LES MOUVEMENTS PÉRISTALTIQUES	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE
I	Infusion de coloquinte 1 : 150	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	0 h. 45 m.
II	Infusion de coloquinte 2 : 150	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	0 h. 50 m.
III	Infusion de coloquinte 2 : 150	Gros intestin.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h. 10 m.
IV	Infusion de coloquinte 2 : 150	Gros intestin.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h.
V	Infusion de séné 17 : 100	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h. 32 m.
VI	Infusion de séné 17 : 100	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h. 10 m.
VII	Infusion de séné 17 : 100	Gros intestin.	Augmentation.	Un peu d'augmentation.	1 h. 35 m.
VIII	Infusion de racine de rhubarbe 10 : 100	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h.
IX	Infusion de racine de rhubarbe 10 : 100	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h. 30 m.
X	Calomel 0,20 gr.	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h. 25 m.
XI	Calomel 0,20 gr.	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Nulle.	1 h. 30 m.
XII	Calomel 0,20 gr.	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Un peu d'augmentation.	1 h.
XIII	Calomel 0,20 gr.	Gros intestin.	Pas d'augmentation.	Un peu d'augmentation.	2 h.
XIV	Huile de ricin.	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Pas d'augmentation.	2 h. 13 m.
XV	Huile de ricin.	Gros intestin.	Pas d'augmentation.	Un peu d'augmentation.	2 h.
XVI	Huile de croton deux gouttes.	Gros intestin.	Pas d'augmentation.	Pas d'augmentation.	2 h.
XVII	Huile de croton une goutte.	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Pas d'augmentation.	0 h. 35 m.

Les expériences ci-dessus ont été faites pour examiner l'influence des substances employées sur deux des fonctions de l'intestin : l'épanchement de liquide dans l'intestin et les mouvements péristaltiques. Il est évident qu'il est beaucoup plus facile, d'après l'arrangement de mes expériences, de juger de l'influence des substances sur l'épanchement que sur les mouvements de l'intestin. Les indications du manomètre unies aux mesures du diamètre de l'intestin (que j'ai exécutées même dans les expériences où l'on n'en trouve pas de mention spéciale; quand il n'est rien dit à cet égard le diamètre de l'intestin reste ce qu'il était au commencement de l'expérience) font voir avec assez de précision les changements survenus. Par contre, l'introduction de la substance et de la conduite des tuyaux dans l'intestin paraît être un si fort irritant mécanique qu'elle pourrait être capable de provoquer seule des mouvements péristaltiques. Les irritants thermiques ne sont peut-être pas tout à fait exclus, quoique j'aie essayé de les éviter autant que possible. D'autre part, nous savons par expérience que l'opération seule est loin d'être toujours accompagnée de contractions péristaltiques. Cependant je suis d'avis que, dans la manière de faire les expériences, dont je me suis servi, les mouvements péristaltiques peuvent sans doute être provoqués par l'irritant mécanique même ou bien être augmentés, s'ils avaient lieu déjà avant l'introduction de la canule. On devrait bien s'attendre à voir les contractions provoquées par l'irritant mécanique cesser bientôt tandis que celles survenue à la suite de la substance appliquée se continueraient plus longtemps; mais il n'y a pas de certitude absolue à cet égard. En un mot, l'effet des substances sur les mouvements péristaltiques est difficile à interpréter, et il est possible que ma conception de ces phénomènes ne soit pas tout à fait à l'abri d'objections.

Parmi les substances employées dans la série d'expériences précédentes, l'infusion de coloquinte, l'infusion de racine de rhubarbe, l'infusion de séné dans les proportions indiquées, de même que le calomel, l'huile de ricin et l'huile de croton (1 à 2 gouttes), aucune n'a produit d'effet sur l'épanchement dans l'intestin, excepté dans un cas (Expérience VII, infusion

de séné dans le gros intestin où il survint un épanchement de liquide assez considérable). Je ne peux pas expliquer de quoi dépendait ce fait exceptionnel. L'augmentation assez peu considérable de pression qui eut lieu dans quelques expériences au commencement (Expériences X, XIV, XVI) n'est pas réelle, mais survenue parce qu'un certain temps s'est écoulé avant que les parties mobiles de la conduite des tuyaux et par conséquent aussi la colonne de liquide du manomètre aient pu se mettre en équilibre. Par contre, on trouve à la fin de plusieurs expériences un abaissement de pression, montrant qu'une résorption du liquide a eu lieu. J'ai pu constater une augmentation des mouvements péristaltiques dans les expériences VII (infusion de séné dans le gros intestin), XII, XIII et XV (calomel dans l'intestin grêle et dans le gros intestin et huile de ricin dans le gros intestin). Dans les expériences VIII (infusion de racine de rhubarbe dans l'intestin grêle) et XIV (huile de ricin dans l'intestin grêle), l'augmentation était douteuse; dans tous les autres cas les substances employées n'eurent pas d'influence sur les contractions péristaltiques.

Relativement à un autre groupe de substances, et principalement aux solutions saturées de certaines espèces de sucres et de certains sels, j'ai en outre fait les expériences suivantes. J'ai choisi les matières sucrées comme objets de recherches parce qu'elles sont regardées comme ayant des propriétés purgatives et employées dans ce but dans le traitement des maladies d'enfants.

Exp. XVIII. 3 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1 070 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

		Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 40 m. après-midi	. . . .	65 m/m	
A 12 h. 55 m.	—	117	
A 1 h.	—	140	On retire du liquide des tuyaux. Après la réunion des tuyaux la pression est de 45 m/m.
A 1 h. 12 m.	—	70	L'animal meurt.

Exp. XIX. 4 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 940 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
10 $^{m}/_{m}$	à 12 h. 30 m.	après-midi.	95 $^{m}/_{m}$	Pas de mouvements péristaltiques.
—	à 12 h. 35 m.	—	180	On retire le liquide de la conduite des tuyaux. Après la réunion des tuyaux la pression est de 50 $^{m}/_{m}$.
—	à 12 h. 50 m.	—	120	Pas de contractions péristaltiques.
—	à 1 h.	—	180	On retire le liquide. L'animal meurt peu après.

Exp. XX. 5 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 870 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

		Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 12 h. 40 m.	après-midi.	60 $^{m}/_{m}$	Pas de mouvements péristaltiques.
A 12 h. 50 m.	—	100	— —
A 12 h. 54 m.	—	110	L'animal meurt,

Exp. XXI. 8 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1850 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
10 $^{m}/_{m}$	à 11 h. 55 m.	du matin. .	60 $^{m}/_{m}$	Pas de contractions péristaltiques.
11	à 12 h. 20 m.	après-midi.	125	— —
—	à 12 h. 25 m.	—	160	— —
—	à 12 h. 30 m.	—	180	Tirage du liquide du manomètre; après la réunion des tuyaux, la pression est de 65 $^{m}/_{m}$.
10	à 12 h. 32 m.	—	65	
11	à 12 h. 45 m.	—	78	Pas de contractions péristaltiques.
—	à 12 h. 55 m.	—	91	Pas de contractions péristaltiques. Des hémorrhagies sous forme de petits points dans la paroi de l'intestin.
—	à 1 h. 15 m.	—	137	
—	à 1 h. 25 m.	—	150	Pas de mouvements péristaltiques.
—	à 1 h. 27 m.	—	155	

Exp. XXII. 16 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1 800 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
12 $^{m}/_{m}$	à 12 h. 15 m.	après-midi.	50 $^{m}/_{m}$	La pression monte immédiatement par oscillations (mouvements péristaltiques) qui cessent bientôt. Anses voisines en repos.
11	à 12 h. 25 m.	—	160	
11	à 12 h. 30 m.	—	180	On retire le liquide. Après la réunion des tuyaux la pression est de 30 $^{m}/_{m}$; elle monte immédiatement d'une manière rapide par des oscillations assez petites.
11	à 12 h. 40 m.	—	115	
12	à 12 h. 50 m.	—	190	On retire le liquide; après la réunion des tuyaux la pression est de 25 $^{m}/_{m}$; le diamètre de l'intestin est de 9 $^{m}/_{m}$; la pres-
—	à 1 h.	—	60	La muqueuse injectée; par places il y
11	à 1 h. 10 m.	--	70	a des hémorrhagies punctiformes.
11	à 1 h. 15 m.	—	90	

Exp. XXIII. 19 *octobre* 1889. — Lapin d'un poids de 1875 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
12 m/m	à 12 h. 5 m. après-midi.	90 m/m	Contractions faibles dans l'anse.
12	à 12 h. 15 m. —	110-115	— — —
	à 12 h. 30 m. —	140-150	— — —
12	à 12 h. 45 m. —	160-165	— — —
13	à 1 h. —	210-215	— — —
			On retire le liquide du manomètre. Après la réunion des tuyaux la pression est de 60 m/m. Le diamètre de l'intestin est alors de 11 m/m.
12	à 12 h. 15 m. —	73	Pas de mouvements péristaltiques. L'animal paraît très affaibli, la respiration faible. La pression ne monte plus et l'animal meurt à 1 h. 30.

Exp. XXIV. 16 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1400 grammes. Solution saturée de sulfate de magnésie dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
10 m/m	à 12 h. 15 m. après-midi.	110-130	Contractions péristaltiques fortes dans l'anse.
12	à 12 h. 30 m. —	120	Mouvements péristaltiques très faibles.
13	à 12 h. 45 m. —	170	A peine de contractions péristaltiques.
14	à 1 h. —	230	L'anse est fortement distendue. Tirage du liquide du manomètre. Après la réunion des tuyaux la pression est de 60 m/m. Le diamètre de l'intestin est de 11 m/m.
12	à 1 h. 15 m. —	68	Pas de mouvements péristaltiques.
12	à 1 h. 30 m. —	68	Pas de mouvements péristaltiques. L'animal meurt.

Exp. XXV. 17 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 2 030 grammes. Solution saturée de sulfate de soude dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
11 m/m	à 12 h. 40 m. après-midi.	85-95	Oscillations lentes. Contractions péristaltiques dans l'anse.
11	à 12 h. 50 m. —	103-105	Les oscillations et les mouvements péristaltiques ont diminué.
12	à 1 h. —	135	Pas de contractions péristaltiques.
—	à 1 h. 5 m. —	180	On retire le liquide des tuyaux. Après la réunion des tuyaux la pression dans le manomètre est de 40 m/m. Des contractions péristaltiques survinrent, des oscillations de 10-15 m/m.
11	à 1 h. 35 m. —	75-80	Mouvements péristaltiques moins vifs.
11	à 1 h. 50 m. —	90-95	Peu de contractions péristaltiques.
11	à 2 h. —	105-109	— — —
11	à 2 h. 10 m. —	125-127	— — —
11	à 2 h. 20 m. —	150	— — —
11	à 2 h. 30 m. —	170	Petites oscillations seulement, isochrones aux respirations.

Exp. XXVI. 20 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 850 grammes. Solution saturée de sulfate de soude dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 25 m. après-midi.		30- 90 m/m	Aussitôt après l'injection, mouvements péristaltiques vifs.
—	à 12 h. 35 m.	—	55-105	Encore des contractions péristaltiques fortes, ainsi que dans les anses voisines.
12 m/m	à 12 h. 45 m.	—	45-140	— —
—	à 12 h. 55 m.	—	60-190	— —
—	à 1 h. 05 m.	—	80-190	Mouvements péristaltiques moins vifs.
13	à 1 h. 15 m.	—	110-150	— —
14	à 1 h. 25 m.	—	135-140	Anse distendue. On retire le liquide de la conduite des tuyaux. Après la réunion des tuyaux, la pression est de 25 m/m.
13	à 1 h. 35 m.	—	25-190	De temps en temps une contraction.
—	à 1 h. 45 m.	—	30-190	— —
—	à 2 h. 05 m.	—	30-200	— —
12	à 2 h. 15 m.	—	35-200	— —
—	à 2 h. 25 m.	—	40-200	— —

Exp. XXVII. 21 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1 850 grammes. Solution saturée de sulfate de soude dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
9 m/m	à 12 h. 05 m. après-midi.		50 m/m	Pas de mouvements péristaltiques.
—	à 12 h. 15 m.	—	133	Pas de mouvements péristaltiques, oscillations isochrones aux respirations seulement.
—	à 12 h. 25 m.	—	172	— —
—	à 12 h. 30 m.	—	180	On retire le liquide du manomètre; après la réunion des tuyaux, la pression est de 25 m/m.
—	à 12 h. 40 m.	—	45	Pas de contractions péristaltiques.
—	à 12 h. 45 m.	—	50	— —

Exp. XXVIII. 18 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 1700 grammes. Solution saturée de sulfate de soude dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
13 m/m	à 1 h. 10 m. après-midi.		65 m/m	Aussitôt après l'injection, mouvements péristaltiques.
—	à 1 h. 25 m.	—	100-110	Encore des contractions péristaltiques. Dans les anses voisines d'abord des contractions, qui cessent ensuite.
14	à 1 h. 35 m.	—	140-155	Quelques mouvements péristaltiques.
14	à 1 h. 45 m.	—	180-190	Un peu de contractions péristaltiques. On retire le liquide du manomètre. Après la réunion des tuyaux des matières fécales fermaient le tuyau introduit dans l'anse, ce qui interrompit l'expérience.

Exp. XXIX. 29 *avril* 1889. — Lapin d'un poids de 850 grammes. Solution saturée de sucre de canne dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
9 m/m	à 1 h. 30 m. après-midi.	38 m/m	
—	à 1 h. 35 m. —	50	Pas de mouvements péristaltiques. Pas d'oscillations dans le manomètre. La pression monte lentement.
10	à 1 h. 45 m. —	85	— —
—	à 2 h. —	108	— —
—	à 2 h. 09 m. —	187	On retire le liquide du manomètre. Après la réunion des tuyaux, la pression est de 70 m/m (à 2 h. 10 m.).
—	à 2 h. 20 m. —	117	
—	à 2 h. 30 m. —	147	On tire de nouveau du liquide du manomètre. Après la réunion des tuyaux la pression est de 55 m/m.
—	à 2 h. 40 m. —	95	
—	à 2 h. 50 m. —	123	
—	à 3 h. —	135	L'expérience est finie. Dans la paroi de l'intestin beaucoup d'hémorrhagies punctiformes.

Exp. XXX. 8 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 670 grammes. Solution saturée de sucre de canne dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 1 h. 20 m. après-midi.	75 m/m	La pression monte immédiatement; en quelques minutes, elle est déjà au-dessus de 100 m/m. En même temps de grandes oscillations entre 90 et 110 m/m; causées par des mouvements péristaltiques, survenus aussitôt après l'injection.
A 1 h. 30 m. —	92-105	Encore des contractions péristaltiques.
A 1 h. 40 m. —	120-130	Mouvements péristaltiques moins vifs.
A 2 h. —	150	De petites oscillations seulement.
A 2 h. 25 m. —	185	Les contractions ont cessé.

Exp. XXXI. 13 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 660 grammes. Solution saturée de sucre de canne dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 25 m. après-midi.	95 m/m	Mouvements péristaltiques faibles dans l'anse, avant l'injection, ils se continuent de la même manière après le commencement de l'expérience.
—	à 12 h. 35 m. —	165-170	On retire le liquide des tuyaux; après leur réunion, la pression est de 100 m/m.
—	à 12 h. 50 m. —	180	On tire de nouveau du liquide; après la réunion, la pression est de 100 m/m.
8 m/m	à 1 h. —	170	Nouveau soutirage de liquide, après lequel la pression est de 80 m/m.
—	à 1 h. 20 m. —	120	
9	à 1 h. 40 m. —	170	Nouveau soutirage, après lequel la pression est de 85 m/m.
—	à 2 h. —	140	
10	à 2 h. 15 m. —	180	On tire encore du liquide, après quoi la pression descend à 80 m/m.
-	à 2 h. 35 m. —	113	
10	à 2 h. 55 m. —	145	Quelques hémorrhagies punctiformes dans la paroi de l'intestin.

Exp. XXXII. 22 *octobre* 1889. — Lapin d'un poids de 1 570 grammes. Solution saturée de mannite dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
15 m/m	à 1 h. 30 m. après-midi.	110 m/m	Contractions péristaltiques fortes et vives, survenant aussitôt après l'injection.
15	à 1 h. 40 m. —	110-160	Forts mouvements péristaltiques.
16	à 1 h. 50 m. —	110-230	De temps en temps, mouvements péristaltiques moins vifs.
15	à 2 h. 10 m. —	100-230	Contractions péristaltiques assez vives.
15	à 2 h. 30 m. —	100-180	— —
15	à 2 h. 40 m. —	100-230	— —
15	à 2 h. 50 m. —	100-260	— —
15	à 3 h. —	100-230	— —

Exp. XXXIII. 2 *mai* 1889. — Lapin d'un poids de 1 550 grammes. Solution saturée de manne dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

	Pression dans le manomètre.	Remarques.
A 1 h. 40 m. après-midi.	30 m/m	Tout le temps de l'expérience, mouvements péristaltiques forts et vifs.
A 1 h. 50 m. —	115-135	
A 2 h. —	160-180	On retire le liquide ; après la réunion des tuyaux la pression est de 70 m/m.
A 2 h. 15 m. —	155-170	Nouveau tirage, après lequel la pression est de 55 m/m.
A 2 h. 30 m. —	155-170	

Exp. XXXIV. 29 *juin* 1889. — Lapin d'un poids de 870 grammes.

Dans l'anse de l'intestin grêle, d'abord de l'eau seulement, de même que dans le conduit des tuyaux. Pour empêcher la diffusion de l'extrait de coloquinte dans toute la quantité de liquide des tuyaux, on avait introduit un peu d'huile d'olive dans la canule de verre, près de l'anse.

Diamètre de l'intestin.		Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 15 m. après-midi.	20-30	Mouvements péristaltiques modérés.
—	à 12 h. 30 m. —	25	Injections de 0.05 gramme d'extrait de coloquinte dans l'anse. L'extrait, dissous dans un gramme d'eau, fut injecté avec une seringue de Pravaz. A l'injection de fortes contractions suivirent, la pression monta deux fois jusqu'à 140 m/m. Immédiatement après l'injection, mouvements péristaltiques vifs dans l'anse. Après l'injection, la pression est de 40 m/m.
—	à 12 h. 40 m. —	26 28	Oscillations de deux millimètres. Contractions péristaltiques très faibles.
—	à 1 h. —	25	Pas de mouvements péristaltiques. Nouvelle injection d'extrait de coloquinte 0.05 gramme, dissous dans un gramme d'eau. Immédiatement après, contractions péristaltiques qui cessent après quelques minutes. Mouvements péristaltiques aussi dans des anses voisines.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 1 h. 05 m.	—	30	
7 $^m/_m$	à 1 h. 15 m.	—	30-70	Contractions péristaltiques modérées.
6	à 1 h. 35 m.	—	30-70	— — —
6	à 1 h. 45 m.	—	30-90	— — —
6	à 1 h. 55 m.	—	35-90	— — —
6	à 2 h. 05 m.	—	35-80	— — —
6	à 2 h. 15 m.	—	35-80	— — —
6	à 2 h. 30 m.	—	35-80	— — —

Exp. XXXV. 1889. — Lapin d'un poids de 1 120 grammes. De l'eau seulement d'abord dans une anse du gros intestin et dans le conduit des tuyaux. Même arrangement que dans l'expérience précédente, pour empêcher la diffusion de l'extrait de coloquinte.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
—	à 12 h. 40 m. après-midi.		20- 40	Mouvements péristaltiques déjà avant l'injection de l'extrait de coloquinte. A 12 h. 42 m., injection de 0,03 grammes d'extrait de coloquinte, dissous dans un gramme d'eau. L'injection fut faite avec une seringue de Pravaz dans l'anse ligaturée.
10 $^m/_m$	à 12 h. 50 m.	—	20- 45	Encore des mouvements péristaltiques qui paraissent cependant être moins énergiques.
12	à 1 h. 10 m.	—	30-190	De temps en temps, contractions très énergiques.
13	à 1 h. 20 m.	—	60-250	— —
13	à 1 h. 30 m.	—	80-320	— —
15	à 1 h. 40 m.	—	75-210	— —
15	à 1 h. 50 m.	—	110-200	— —
17	à 2 h.		155-200	Du liquide est tiré du manomètre. Après la réunion des tuyaux, la pression est de 15 $^m/_m$.
11	à 2 h. 10 m.	—	45-150	
12	à 2 h. 20 m.	—	45-170	
14	à 2 h. 30 m.	—	40-170	De temps en temps contractions péristaltiques.
14	à 2 h. 40 m.	—	55-160	— — Hémorrhagies dans la muqueuse de l'intestin.

Un exposé des résultats obtenus par les expériences qu'on vient de citer est donné par le tableau II (voir p. 102).

A l'opposé de ce qui s'est passé dans le premier groupe, les substances qui ont été examinées dans ce second groupe, c'est-à-dire des solutions saturées de sulfate de magnésie, de sulfate de soude, de sucre de canne, de mannite, de manne, et, en outre, de l'extrait de coloquinte, ont exercé une influence considérable sur l'exsudation de la muqueuse de l'intestin. Ainsi nous trouvons souvent une augmentation considérable de la pression dans le manomètre, notée dans toutes les expériences (excepté l'expérience XXXIV, extrait

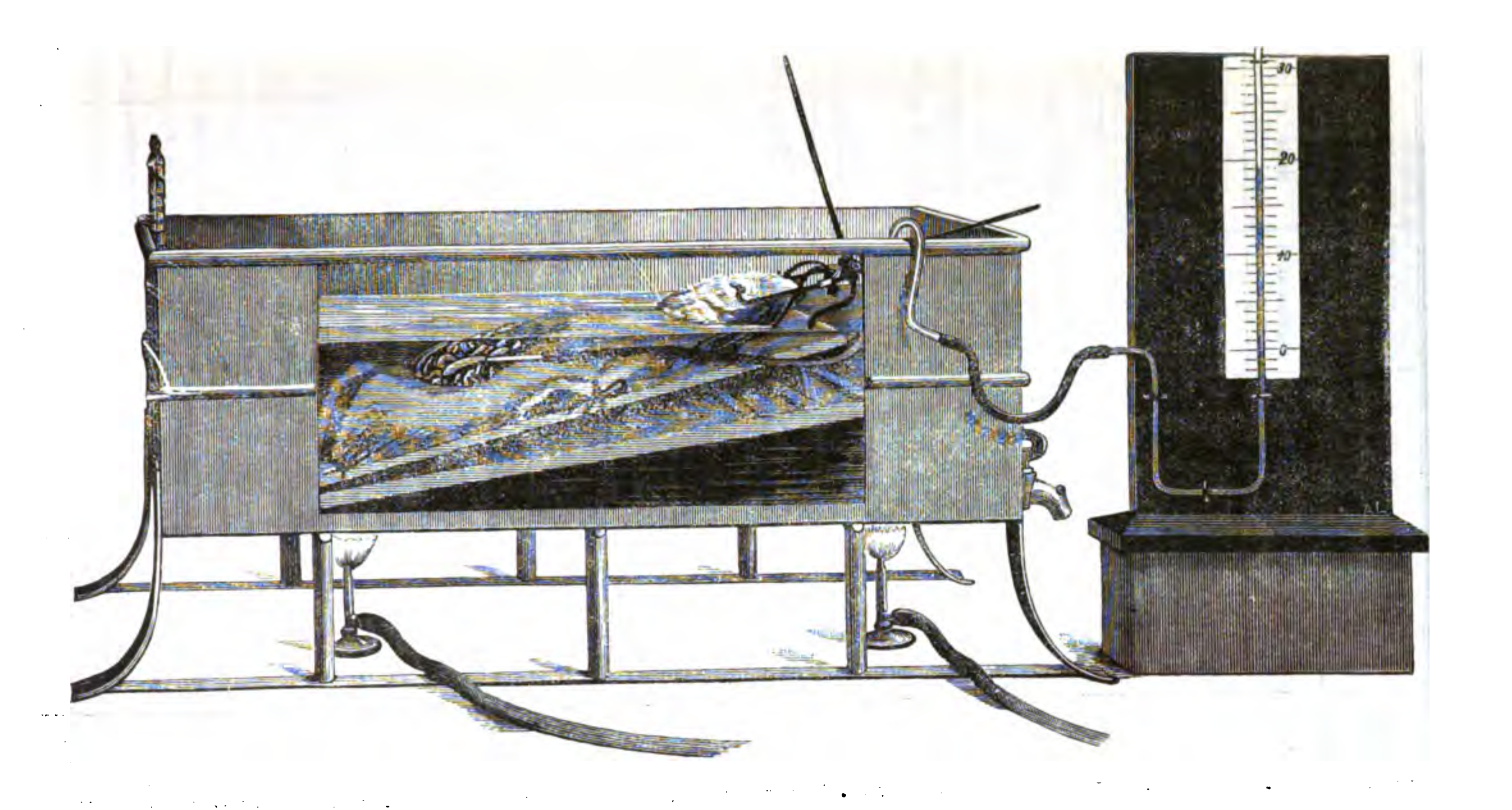

30
20
10
0

Tableau II

EXPÉRIENCES	SUBSTANCES EMPLOYÉES	PARTIE DU CANAL INTESTINAL	INFLUENCE SUR LA PRESSION DANS LE MANOMÈTRE	INFLUENCE SUR LES MOUVEMENTS PÉRISTALTIQUES	DURÉE DE L'EXPÉRIENCE
XVIII	Sulfate de magnésie.	Intestin grêle.	Augmentation	Nulle.	0 h. [illegible]
XIX	Sulfate de magnésie.	Intestin grêle.	Augmentation.	Nulle.	0 h. 30 m.
XX	Sulfate de magnésie.	Intestin grêle.	Augmentation.	Nulle.	0 h. 14 m.
XXI	Sulfate de magnésie.	Intestin grêle.	Augmentation.	Nulle.	1 h. 32 m.
XXII	Sulfate de magnésie.	Intestin grêle	Augmentation.	Nulle.	1 h.
XXIII	Sulfate de magnésie	Gros intestin.	Augmentation.	Un peu d'augmentation.	1 h. 10 m.
XXIV	Sulfate de magnésie.	Gros intestin.	Augmentation.	Un peu d'augmentation.	1 h. 15 m.
XXV	Sulfate de soude.	Intestin grêle.	Augmentation.	Pas d'augmentation.	1 h. 50 m.
XXVI	Sulfate de soude.	Intestin grêle.	Augmentation.	Augmentation.	2 h.
XXVII	Sulfate de soude.	Intestin grêle.	Augmentation.	Nulle.	0 h. 40 m.
XXVIII	Sulfate de soude.	Gros intestin.	Augmentation.	Augmentation.	0 h. 35 m.
XXIX	Sucre de canne.	Intestin grêle.	Augmentation,	Nulle.	1 h. 30 m.
XXX	Sucre de canne.	Intestin grêle.	Augmentation.	Augmentation.	1 h. 05 m.
XXXI	Sucre de canne.	Intestin grêle.	Augmentation.	Nulle.	2 h. 30 m.
XXXII	Mannite.	Gros intestin.	Augmentation.	Augmentation.	1 h. 30 m.
XXXIII	Manne.	Gros intestin.	Augmentation.	Augmentation.	0 h. 50 m.
XXXIV	Extrait de coloquinte 0,10 gr.	Intestin grêle.	Pas d'augmentation.	Augmentation.	2 h. 15 m.
XXXV	Extrait de coloquinte 0,30 gr.	Gros intestin.	Augmentation.	Augmentation.	2 h.

de coloquinte 0,1 gramme dans l'intestin grêle). Il arrive aussi souvent que la seconde fonction de l'intestin qu'il s'agit d'examiner ici, c'est-à-dire les mouvements péristaltiques, a été augmentée par les substances employées. L'épanchement de liquide et les contractions péristaltiques de l'intestin furent influencés à un très haut degré par l'extrait de coloquinte dans la dernière des deux expériences exécutées avec cette substance; je renvoie, du reste, pour le détail au tableau II.

Pour étudier les phénomènes qui se passent dans l'intestin lors de l'introduction dans celui-ci d'un liquide indifférent, j'ai exécuté des expériences avec de la solution de chlorure de sodium dite physiologique (0,6 p. 100). En voici les résultats.

Exp. XXXVI. 23 *juillet* 1889. — Lapin d'un poids de 1 050 grammes. Solution de chlorure de sodium (0,6 p. 100), dans une anse de l'intestin grêle et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
8 m/m	à 1 h. 30 m.	après-midi.	15 m/m	Immédiatement après l'injection, mouvements péristaltiques, la pression monte alors à 22 m/m.
7	à 1 h. 45 m.	—	0	Contractions péristaltiques faibles, ne se montrant pas dans le manomètre.
7	à 2 h.	—	0	Pas de mouvements péristaltiques.
7	à 2 h. 15 m.	—	0	— — —
7	à 2 h. 30 m.	—	0	— — —
7	à 2 h. 45 m.	—	0	Contractions faibles (pas visibles au manomètre).
7	à 3 h.	—	0	Pas de mouvements péristaltiques.

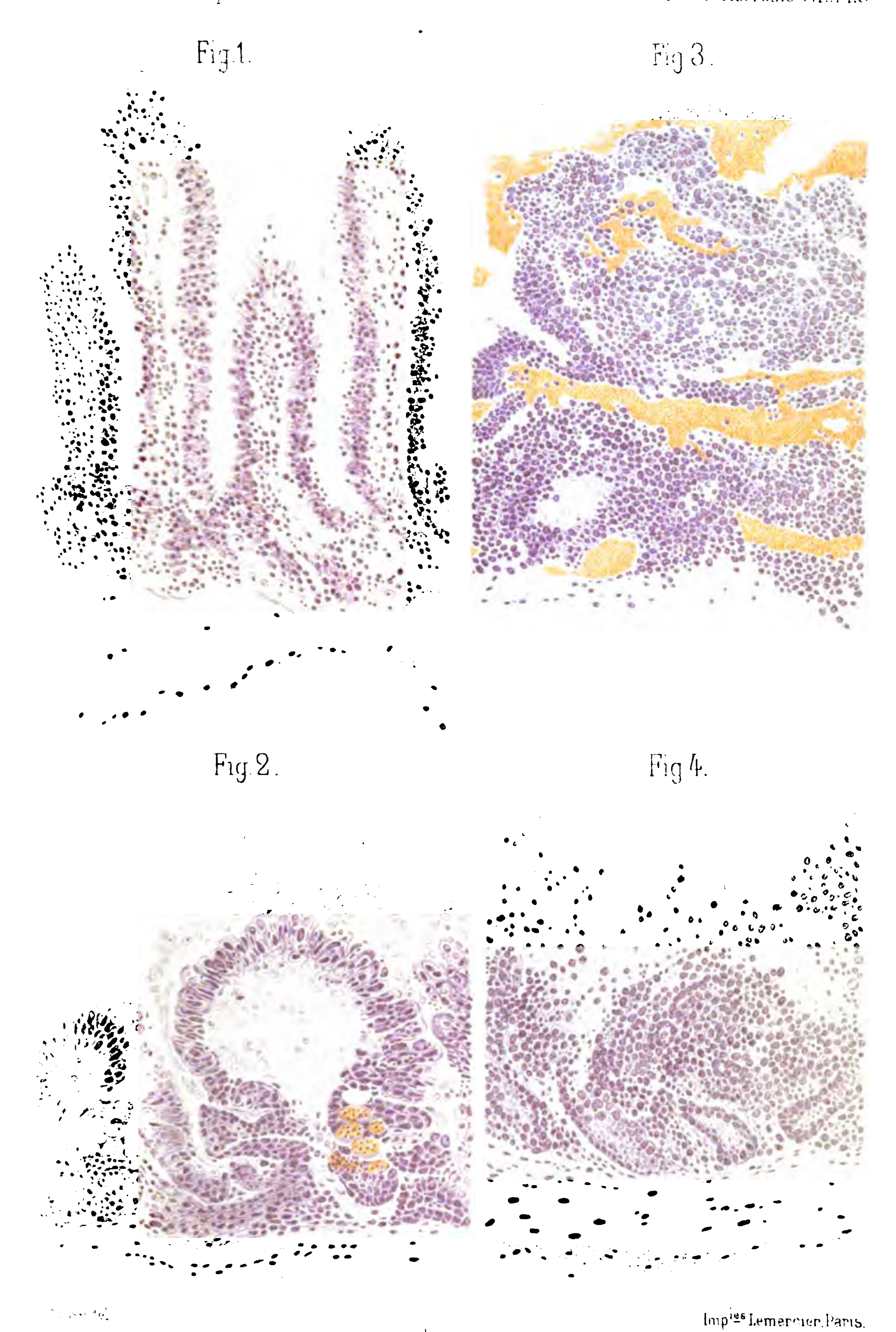
Exp. XXXVII. 28 *octobre* 1889. — Lapin d'un poids de 1 900 grammes. Solution de chlorure de sodium (0,6 p. 100) dans une anse du gros intestin et dans le manomètre.

Diamètre de l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques.
12 m/m	à 2 h. 10 m.	après-mid.	110-130	Aussitôt après l'injection, mouvements péristaltiques assez vifs.
12	à 2 h. 20 m.	—	110-130	Contractions péristaltiques assez vives. Quelquefois des contractions tellement fortes, que la pression monte à 200 m/m et un peu de liquide s'écoule du manomètre.

Diamètre l'intestin.			Pression dans le manomètre.	Remarques
12	à 2 h. 30 m.	—	100-120	
10	à 2 h. 45 m.	—	90	L'anse est évidemment beaucoup moins remplie qu'au commencement de l'expérience. Mouvements péristaltiques pourtant beaucoup moins nombreux qu'au début, ne se montrant pas dans le manomètre.
10	à 3 h.	—	72	L'anse a encore diminué de volume.
9	à 3 h. 10 m.	—	75	L'anse contient maintenant assez peu de liquide. De temps en temps seulement des contractions péristaltiques faibles.

On peut donc constater ici une résorption du liquide injecté dans l'intestin.

Après chaque expérience j'ai procédé à l'examen histologique de l'anse intestinale. Les coupes furent colorées au carmin d'alun ou au carmin à l'acide acétique et au borax (préparés tous deux d'après la méthode de Grenacher), et conservées dans du chloroforme et du vernis de damar. J'ai observé que la différence dans les fonctions de l'intestin que nous avons constatée dans les deux groupes d'expérience, contenus dans les tableaux I et II, correspond aux différences dans la structure microscopique des préparations. Dans les cas qui sont cités dans le tableau I et qui concernaient les substances ne causant pas d'épanchement de liquide dans l'intestin, et exceptionnellement de l'augmentation des mouvements péristaltiques, la muqueuse de l'intestin présentait sous le microscope un aspect normal et ne différait point de celui qu'on obtient après l'application de la solution physiologique de chlorure de sodium dans l'intestin (expériences XXXVI et XXXVII) ; les cas de l'autre groupe (tableau II) montrèrent par contre des changements dans la structure normale de la muqueuse. Après une action de la substance, de courte durée, les cellules de l'épithélium se recroquevillent et puis se soulèvent. Les villosités de la muqueuse dans l'intestin grêle perdent leur forme et se gonflent. Dans les expériences de plus longue durée la partie interne de la muqueuse a tout à fait perdu sa structure normale et l'on aperçoit à sa place une masse irrégulière, composée de cellules d'épithélium désagrégées et défigurées, dont les noyaux sont très difficile-



Impies Lemercier, Paris.

G. Masson Editeur

ment ou pas du tout colorables. Les parties plus profondes de la muqueuse, situées vers la tunique musculeuse, montrent des glandes de Lieberkühn qui ont gardé leurs cellules épithéliales intactes. En outre, des hémorrhagies apparaissent dans les tuniques muqueuse et celluleuse et même dans la tunique musculeuse. Les changements les plus marqués sont ceux provoqués par le sulfate de magnésie et puis par le sulfate de soude ; j'ai vu pourtant une destruction semblable aussi après des matières sucrées. J'ai vu les plus grandes altérations dans l'intestin grêle, tandis que les coupes de gros intestin, à l'examen microscopique, ne s'écartent pas autant de l'aspect normal ; les changements paraissent être bornés ici au soulèvement, par places, de l'épithélium. Je n'ai pas examiné au microscope les parties de l'intestin soumises à l'action de l'extrait de coloquinte.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III

Fig. 1. — Intestin grêle, soumis à l'action d'une solution de NaCl (0,6 p. 100) pendant 1 heure et demie (expérience XXXVI). — Préparation de carmin d'alun. Zeiss oculaire 2, obj. E.

Fig. 2. — Intestin grêle, qui a été traité avec une solution saturée de sulfate de magnésie pendant un quart d'heure (expérience XX). — Préparation au carmin d'alun. Zeiss oc. 2, obj. E. Au milieu de la figure on voit une villosité gonflée en forme de massue avec des cellules épithéliales recroquevillées ; sur les côtés, surtout à gauche, les cellules sont en état de desquamation aiguë.

Fig. 3. — Intestin grêle, soumis à l'action d'une solution saturée de sulfate de magnésie pendant une heure et demie (expérience XXI). Carmin d'alun. Zeiss oc. 2, obj. E. Épithélium déformé. Hémorrhagies multiples dans la muqueuse. Sur la surface interne de l'intestin il y a aussi des hémorrhagies. La tunique musculaire n'est pas dessinée.

Fig. 4. — Intestin grêle, soumis à l'action d'une solution saturée de sulfate de soude pendant 1 h. 50 (expérience XXV). Carmin d'alun. Zeiss oc. 2, obj. E. Dans les parties profondes de la muqueuse, situées vers la tunique musculeuse on voit des glandes de Lieberkühn. Les couches superficielles de la muqueuse sont changées en un tas de cellules irrégulières, souvent agglomérées en pelotes, dont les noyaux ne sont colorés que par places.

VI

DE LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOIDE

ET DES ALTÉRATIONS CIRRHOTIQUES

PROVOQUÉES EXPÉRIMENTALEMENT CHEZ LES ANIMAUX

Par M. le Dr **N.-P. KRAWKOW**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE MILITAIRE DE MÉDECINE A SAINT-PÉTERSBOURG.)

L'étude du processus amyloïde est restée jusqu'ici un des chapitres les plus obscurs et les moins connus de la pathologie. La raison principale de ce fait tient, on ne peut en douter, à ce que cette étude n'a point été fondée sur une base expérimentale. Toutes les conclusions et toutes les généralisations relatives à l'étiologie et au développement de ce processus, jusqu'à maintenant problématique, sont tirées de l'étude d'un matériel imparfait et peu satisfaisant. Ce matériel, que l'on se procure à l'autopsie de cadavres, présentant. outre de la dégénérescence amyloïde à différents stades, d'autres lésions très variées, rend souvent indistinct le tableau de ce processus. Si l'on considère, en outre, que l'on ignore presque complètement les propriétés chimiques de la substance amyloïde, on comprendra le caractère vague et incertain des conceptions même fondamentales que l'on se fait aujourd'hui à ce sujet. On n'a point systématiquement cherché jusqu'à nos jours à établir une base expérimentale pour l'étude de l'amyloïde, bien que quelques observateurs aient eu l'occasion de voir cette dégénérescence chez des animaux. Mais ces observations sont si rares et si clairsemées qu'on peut les exclure à juste titre et les reléguer au

nombre des observations accidentelles, faites souvent au cours de recherches poursuivant un but tout différent. Hirschfeld[1] mentionne, dans son Traité d'anatomie pathologique, qu'il a eu l'occasion d'observer un cas de dégénérescence amyloïde diffuse chez un lapin mort à la suite d'une suppuration sous-cutanée très étendue; cette suppuration dura six semaines et avait été provoquée par une injection sous-cutanée de pus provenant d'un jeune garçon atteint de carie des os et qui succomba plus tard, atteint d'une dégénérescence amyloïde des reins. Néanmoins d'autres nombreuses expériences faites à ce sujet par Hirschfeld donnèrent un résultat négatif.

Bouchard et Charrin[2], étudiant les microbes de la tuberculose et du pus bleu, virent, chez deux lapins vaccinés, une dégénérescence amyloïde des reins. Un des lapins, vacciné avec une culture de bacille pyocyanique, reçut ensuite, dans différents laps de temps, quatre injections de la même culture dans les veines. Un an après l'animal mourut. Il existait de la dégénérescence amyloïde dans les reins, et dans le muscle cardiaque. L'autre lapin, vacciné contre la tuberculose, périt dans un mois et cinq jours; on constata de la dégénérescence amyloïde dans les reins; le foie et la rate n'en montraient pas trace.

Il y a quelque temps, lorsque mes recherches étaient déjà commencées[3], parut le travail de Czerny, traitant la même question[4]. L'auteur réussit à provoquer une dégénérescence amyloïde chez deux chiens, qu'il soumit à une suppuration prolongée de la peau ayant duré dix à treize semaines. Comme la suppuration dans ces expériences reconnaissait pour cause des injections répétées de térébenthine sous la peau, et était donc, pour ainsi dire, aseptique, Czerny crut pouvoir conclure que la substance amyloïde se développait dans des tissus enflammés et en voie de suppuration sans que les microbes y

1. Hirschfeld, *Lehrb. d. patholog. Anatom.* I, 1882.
2. Bouchard et Charrin, *Compt. rend. Soc. biolog.*, 1888, t. V, 8 sér., séance du 13 octob., p. 688.
3. Krawkow, Communiqué au dernier Congrès de Pirogoff le 31 déc. 1893.
4. Czerny, *Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmak.*, 31 B., 1893, p. 209.

participent. Czerny avait commencé ses recherches par des observations cliniques dans le but d'éclaircir la question suivante : dans quelles conditions de la vie normale et pathologique apparaissent, dans le sang, les leucocytes qui donnent la réaction du glycogène. L'âge des enfants observés varia de un jour à six ans. Employant la coloration du glycogène selon la méthode d'Ehrlich (gomme iodée), l'auteur put se convaincre que le sang à l'état normal ne contenait point de leucocytes donnant la réaction du glycogène. Même le sang des nourrissons ne lui montra pas trace de glycogène ni à l'intérieur ni en dehors des leucocytes, bien que les organes chez ces nourrissons et les enfants en montrent une grande quantité. C'était tout le contraire chez les enfants malades : leur sang présentait non seulement des leucocytes plus nombreux, mais qui, aussi, contenaient du glycogène. Plus le processus durait, comme par exemple dans des affections chroniques gastro-intestinales, dans les broncho-pneumonies secondaires, dans l'anémie progressive, dans la furonculose, les suppurations, etc., plus il y avait de leucocytes dans le sang et de globules dans le pus, qui donnaient la réaction mentionnée. On observa le même phénomène dans les cas de cachexie, à la suite de tuberculose chronique des poumons et des os. Les expériences de Czerny, avec des chiens, ont montré que l'on pouvait obtenir la même augmentation dans le sang de leucocytes, donnant la réaction du glycogène, en refroidissant l'animal, en entravant la respiration, en produisant de l'anémie, et même des abcès à l'aide de la térébenthine ou du nitrate d'argent; les abcès contenaient alors beaucoup de globules de pus, donnant la réaction en question. L'apparition des leucocytes dans le sang coïncidait avec la formation du foyer suppuratif, ils disparaissaient ordinairement du sang aussitôt l'abcès ouvert. Un intérêt inattendu surgit à propos de cette réaction des éléments mentionnés, avec l'iode, lorsque les recherches chimiques de Czerny démontrèrent que la quantité de glycogène extraite du pus ne correspondait point à la quantité constatée par la méthode microscopique d'Ehrlich. Ainsi le pus qui contenait microscopiquement une grande quantité de la substance, donnant une réaction avec l'iode ne fournissait ar

l'extraction qu'une quantité très insuffisante de glycogène. Envisageant ce fait et se fondant sur un de mes travaux, où j'ai prouvé qu'il existe outre le glycogène encore d'autres substances (comme par exemple la chitine donnant la même réaction que le glycogène par l'iode), Czerny vint naturellement à douter que tout ce qui se colore comme le glycogène dans les globules de pus soit réellement du glycogène, comme on l'avait pensé jusqu'alors. En effet, si l'on ajoute de l'acide sulfurique faible aux globules blancs du sang ou du pus, les globules sont colorés en rouge acajou par l'iode, puis cette couleur vire au violet et au bleu. Ainsi on obtenait la réaction caractéristique de l'amyloïde; l'autre réaction, non moins caractéristique, avec des couleurs d'aniline ne réussit point dans ce cas. Czerny, en provoquant chez deux chiens de grands abcès par des injections sous-cutanées de térébenthine, ne trouva que la substance mentionnée contenue dans le pus et une dégénérescence amyloïde dans les organes. De là vint l'idée d'un rapport possible entre cette substance et l'amyloïde.

Apparaissant d'abord dans le pus, comme premier stade du même processus, cette substance diffuse dans différents organes et s'y dépose avec toutes les propriétés de la substance amyloïde vraie. L'auteur voit dans ses observations une confirmation de cette opinion, que le processus amyloïde est le produit d'une infiltration des tissus (Virchow, Rindfleisch, Hirschfeld et d'autres). La dégénérescence amyloïde chez les deux chiens de Czerny était surtout concentrée dans la rate où la plupart des follicules étaient modifiés (rate sagou).

Dans le foie et dans les reins la dégénérescence amyloïde ne se trouvait que dans quelques vaisseaux. Cette substance donnnait une réaction très nette avec l'iode et les couleurs d'aniline et n'était point digérée par la pepsine.

Pour en finir avec les expériences où l'on a réussi à produire la dégénérescence amyloïde, il faudrait mentionner les observations du professeur Frisch[1], qui a trouvé dans la cornée des lapins une substance ressemblant à de la sub-

1. FRISCH, *Sitzungsber. d. Wien. Akadem.* LXXVI, B. III, *Abth.*, Juli 1877, page 109.

stance amyloïde. Cette substance accompagnait la forme de kératite dite mykotique, causée par une inoculation de sang charbonneux frais. Ces cas d'amyloïde sont excessivement rares : parmi les trois cents lapins vaccinés de la sorte par Frisch l'auteur ne put observer cette forme que quatre fois, tandis que la majorité des cornées présentaient le tableau de la kératite ordinaire. Cette observation est d'un grand intérêt, car elle démontre que l'amyloïde peut se développer à la suite d'une inflammation aiguë. Malheureusement la nature amyloïde de cette substance n'est pas complètement démontrée. L'auteur en parle lui-même avec beaucoup de réserves, il emploie ce terme de dégénérescence amyloïde pour plus de brièveté, tout en admettant qu'il a eu peut-être affaire à une métamorphose particulière, inconnue encore et où un certain rôle est peut-être joué par la cholestérine. La substance en question donnait une réaction très nette avec l'iode et l'acide sulfurique, tandis que la réaction de l'amyloïde avec les couleurs d'aniline ne réussissait point; cette substance était en outre très résistante à l'action des ferments peptiques et des acides minéraux concentrés. Les masses amyloïdes de la cornée différaient de celles des viscères par un pouvoir réfringent des plus marqués, elles étaient biréfringentes dans la lumière polarisée. Les propriétés microscopiques de cette substance « amyloïde » différaient aussi beaucoup de celles de l'amyloïde ordinaire. Cette matière avait surtout envahi les éléments cellulaires de la cornée, les nerfs, et remplissait toutes les fentes intrafibrillaires; il était formé d'une agglomération de corps elliptiques. Toutes les cellules atteintes de cette dégénérescence amyloïde avaient un noyau nettement visible au milieu des masses amyloïdes.

Outre les cas déjà mentionnés de dégénérescence amyloïde observés dans les laboratoires, ce processus semble ne point être rare chez les animaux, quoique ce fait semble être resté jusqu'à nos jours ignoré des pathologistes. Ainsi l'on connaît des cas d'amyloïde chez les bêtes à cornes.

Bruckmüller[1] signale que chez les grandes bêtes à cornes

1. Bruckmüller, *Lehrb. d. pathol. Zootomie d. Hausthiere*, 1869.

l'inflammation des reins est quelquefois accompagnée de dégénérescence amyloïde. Werner[1] vit une fois de l'amyloïde dans le foie d'un jeune mouton, mort avec les symptômes d'une anémie (Bleichsucht). Durant sa vie cette bête resta dans une étable mal tenue, étroite, se nourrissant de grandes quantités d'avoine, ce qui paraît avoir été la cause principale de la maladie.

Chez les oiseaux, surtout chez les poules et les faisans, la dégénérescence amyloïde a été observée dans le foie, les reins, la rate, et aussi dans le gésier et l'intestin sous forme de nodules disséminés (Roll[2], Bruckmüller[3], Leisering[4]). Étudiant chez les poules et les faisans la tuberculose qui se montre chez ces oiseaux, surtout dans le foie, Cadiot, Gilbert et Roger[5] trouvèrent que l'évolution de ces tubercules du foie n'était pas la même; tandis que les tubercules subissent chez les poules une dégénérescence hyalino-caséeuse, il existe chez les faisans une dégénérescence amyloïde, quoiqu'il s'agisse chez ces deux espèces d'animaux du même agent infectieux. Chez les chiens l'amyloïde a été très rarement trouvé. Rabe[6] décrivit trois cas d'amyloïde des reins chez ces animaux.

Le plus souvent la dégénérescence amyloïde a été trouvée dans le foie des chevaux; ce processus occasionnait assez fréquemment une rupture de cet organe et une hémorrhagie consécutive, ce qui était la cause de la mort de l'animal (Johne, Piana[7], Rivolta, Caprini, Rabe, Fischkin[8] et autres). On observe quelquefois parallèlement avec l'amyloïde du foie la même dégénérescence de la rate, ainsi que dans les reins.

1. Werner, *Mittheil. aus d. thierärtzl. Praxis im Preuss. Staate*, 1875, p. 166.
2. Roll, *Specielle Pathologie*, II Aufl., p. 220.
3. *Loc., cit.*
4. Leisering, *Bericht üb. d. Veterinärwesen des Königreich. Sachsen*, cité d'après Rabe.
5. Cadiot, Gilbert, Roger, *La Semaine médicale*, 1890, n° 46, p. 388.
6. Rabe, *Encyklopädie d. gesammt. Thierheilk. u. Thierarz.*, Al. Koch, 1884, p. 160.
7. Piana, Cité d'après : *Encyklopädie d. gesammt. Thierheilk. u. Thier*, Al. Koch., 1884, p. 158.
8. Fischkin, *Archives des sciences vétérinaires*, 1890, page 92, Saint-Pétersbourg (en russe).

Le professeur Rabe[1] a décrit en détail sept cas d'amyloïde chez le cheval et il est arrivé à la conclusion intéressante que ce processus est très fréquent dans le Hanovre, chez les chevaux, qui ayant eu soit une pleurésie, soit une péricardite, ou une péritonite chronique, montrent à l'autopsie, outre des ramollissements muqueux, des excroissances granuleuses sur les membranes séreuses, une grande quantité de liquide séreux (*limphatische*) dans les cavités atteintes. Quelques auteurs semble assigner un certain rôle dans l'étiologie de l'amyloïde au genre de nourriture. Ainsi Bruckmüller[2] constate de la dégénérescence amyloïde chez des poulains et des chevaux adultes nourris avec du marc de l'eaude-vie de grains (*Brandweinschlempe*), et Werner, dans le cas mentionné plus haut, chez un mouton, qui s'était nourri de grandes quantités d'avoine. Outre la dégénérescence amyloïde généralisée, ce processus se rencontre aussi chez les chevaux d'une manière toute locale dans une affection très particulière de la muqueuse nasale, affection qui rappelle le rhinosclérome chez l'homme. L'examen microscopique des excroissances, que cette maladie développe sur la muqueuse, montre une dégénérescence amyloïde du tissu conjonctif, formant le stroma de la muqueuse des membranes propres des glandes muqueuses et des parois des petits vaisseaux. Des cas de ce genre, vus d'abord par Dieckerhoff, furent décrits en détail par Grawitz[3] et aussi par Rabe (*loc. cit.*). De la dégénérescence amyloïde a été aussi observée dans les néoplasmes pathologiques chez les animaux domestiques, ainsi dans le carcinome de la mamelle chez des chiennes où tout le stroma de la tumeur montre quelquefois de la dégénérescence amyloïde et aussi dans quelques tumeurs chez des oiseaux, surtout chez les dindons (Rabe). Enfin on a trouvé des corpuscules amyloïdes dans la prostate chez de vieux chiens, et dans les méninges des ventricules chez de vieux chevaux (Bruckmüller).

Si tous ces cas d'amyloïde chez les animaux ne donnent

1. RABE, *Jahresber. d. Königl. Thierarzneischule zu Hannover*, 16 Bericht, 1883-84.
2. BRUCKMULLER, *Lehrb. der patholog. Zootomie d. Hausthiere*, 1869.
3. GRAWITZ, *Virch. Arch.*, 94 B., 1883, p. 279.

rien de positif, quant à l'étiologie et au développement de ce processus, ils montrent néanmoins que cette question se trouve depuis longtemps à l'étude, et qu'il est intéressant d'y consacrer quelques recherches expérimentales.

J'ai commencé ces tentatives de reproduction de dégénérescence amyloïde chez les animaux en les soumettant à des suppurations prolongées. Ce mode d'établir les expérimentations me semble le meilleur, car les suppurations chroniques jouent dans l'étiologie de la dégénérescence amyloïde chez l'homme un rôle prépondérant. La tuberculose et la syphilis sont ici en première ligne, quoique nous ne sachions pas encore si ces maladies sont par elles-mêmes la cause du processus amyloïde : celui-ci se développe ordinairement dans les cas chroniques et avancés de tuberculose et de syphilis, lorsqu'on a par conséquent une infection mixte, et que les microbes putrides et pyogènes jouent un rôle prépondérant. En parlant, de la différence capitale qui existe entre les produits gommeux et amyloïdes de la syphilis, Virchow[1] dit expressément que ces derniers n'apparaissent que dans la période tertiaire et ne sont point la conséquence de la syphilis elle-même, mais de la cachexie que celle-ci entraîne.

J'ai déterminé la suppuration à l'aide d'une injection sous-cutanée d'une culture de staphylococcus *pyogenes* aureus. Je me suis arrêté tout d'abord surtout à ce microbe parce qu'il est un des agents pyogènes les plus efficaces et les plus répandus. J'ai aussi étudié en partie le rôle des autres microbes dans la production de la dégénérescence amyloïde. J'y reviendrai plus loin. Comme animaux je me suis servi de lapins, de chiens, de poules, de pigeons et de grenouilles.

DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOIDE CHEZ LES LAPINS

J'ai employé pour mes expériences des lapins en bonne santé et bien nourris; quelque temps avant l'expérience je notais journellement les oscillations de leur température et de leur poids.

Après une injection sous-cutanée d'un demi-cc. d'une cul-

1. Virchow, *Pathologie cellulaire*, 1865, p. 291 (traduction russe).

ture de trois jours dans du bouillon de staphylococcus aureus la température montait considérablement; les animaux devenaient agités et montraient de la douleur à l'endroit de la piqûre. Trois jours après, lorsque apparaissait un abcès, la température revenait à la normale et tous les symptômes s'affaiblissaient. Les injections furent au besoin répétées plusieurs fois. Et l'on remarquait alors que la réaction de l'organisme devenait de plus en plus faible et de moindre durée, malgré de plus grandes quantités de virus. Enfin, l'animal paraissait ne plus réagir du tout; il pouvait alors supporter, sans que même la température montât, jusqu'à 30 cc. d'une culture dont il suffisait de 1 à 2 cc. pour tuer un lapin non accoutumé. Cette résistance que l'animal acquérait à supporter l'injection était un des symptômes les plus funestes du processus amyloïde. De forts accès de fièvre et une rapide suppuration semblent être des conditions peu favorables au développement de l'amyloïde. Il se peut que ce soit la raison qui explique pourquoi cette dégénérescence apparaît chez l'homme dans les maladies chroniques, au cours d'une suppuration par exemple, lorsque après une longue lutte contre l'infection, l'organisme s'habitue ou, pour mieux dire, se lasse de réagir à l'agent nuisible. Les lapins, dans ces conditions, s'épuisaient rapidement, devenaient maigres; leur urine contenait de l'albumine et avait une réaction nettement acide. 1 mois et demi ou 2 mois plus tard ces animaux mouraient, ayant perdu ordinairement jusqu'à 50 p. 100 de leur poids primitif, phénomène que l'on observe aussi lorsque les animaux jeûnent. Il faut noter aussi que tout le temps des expériences les lapins mangeaient et buvaient à leur gré, qu'ils mangeaient assez volontiers et ne refusaient la nourriture que quelques jours avant leur mort. La majorité des lapins (8 sur 12) qui vécurent jusqu'au terme indiqué montrèrent à l'autopsie, à différents degrés, de la dégénérescence amyloïde. Chez quelques individus, comme on le verra plus tard, ce processus survint encore plus rapidement. J'ai cherché, dans une autre série d'expériences, à préciser, dans le développement de l'amyloïde par la suppuration le rôle d'autres facteurs, comme le jeûne, l'âge de l'animal, et aussi la localisation du processus (p. ex.

dans les os). Mais ces expériences n'ont point eu de succès : les lapins qui étaient soumis à un jeûne absolu et les animaux tout jeunes périssaient vite après une injection de staphylococcus. Il en fut de même pour un lapin auquel j'ai d'abord cassé (sous la peau) le fémur, provoquant ainsi une ostéomyélite aiguë, et injecté ensuite à l'endroit lésé une culture de staphylococcus.

L'amyloïde des lapins donnait toutes les réactions caractéristiques de l'amyloïde humaine. Une faible solution d'iode dans l'iodure de potassium le colorait en rouge acajou, qui devenait plus sombre ou prenait une teinte de vert sale lorsqu'on y ajoutait de l'acide sulfurique dans une solution à 1 p. 100; la couleur toute bleue que l'on obtient ainsi sur l'amyloïde de l'homme n'a pu être obtenue chez les lapins. Mais il faut dire que cette couleur est rare aussi sur les préparations des organes humains, et qu'on la rencontre le plus souvent dans la rate. Rudneff[1] remarque à ce sujet qu'il est difficile d'expliquer pourquoi la couleur bleue apparaît surtout dans la rate amyloïde, parfois dans les reins, et ne s'observe presque pas dans les autres organes; est-ce une différence dans la composition chimique de l'amyloïde, ou bien une différence dans l'alcalinité des différents tissus qui empêche cette réaction, cela est difficile à dire. Bœttcher[2], qui a étudié le processus amyloïde dans le foie, n'a trouvé cette couleur bleue après l'action de l'iode et de l'acide sulfurique que dans des cas exceptionnels; la couleur ordinaire était une teinte verte ou violette. Ces faits s'accordent aussi avec les observations très anciennes de Frerichs[3], qui avait trouvé que l'amyloïde du foie prend généralement une couleur rouge acajou intense ou d'un violet sale, et très rarement d'un bleu pur.

Quelques auteurs, du reste, font remarquer que cela dépend, d'une part, des degrés de concentration des réactifs, et d'autre part, de la quantité de substances azotées mêlées à la substance amyloïde, et que ce sont ces dernières qui

1. Rudneff, *Virch. Arch.*, 33 B., 1865, p. 76.
2. Bœttcher, *Virch. Arch.*, 74 B., 1878, p. 506.
3. Frerichs, *Klinik d. Leberkrankheiten*, 1861, p. 169, II B.

donnent les teintes verte et rouge acajou (Virchow[1], Bœttcher. Mes observations personnelles, embrassant plusieurs dizaines de cas d'amyloïde chez l'homme et chez les chevaux, me mènent à la même conclusion, c'est-à-dire que la nuance bleue n'apparaît après l'iode et l'acide sulfurique que très rarement, et surtout dans la rate. Le violet de méthylaniline ou de gentiane colore l'amyloïde des lapins en rose pur, et le vert de méthylaniline en violet ou en rose. Il faut dire que la réaction avec l'iode est beaucoup moins nette et constante, sur l'amyloïde des lapins, que la réaction avec les couleurs d'aniline. L'iode donne une réaction marquée surtout sur des préparations relativement fraîches, et qui n'ont point été durcies dans l'alcool, et à plus forte raison dans la liqueur de Müller. Même les préparations qui n'avaient été trempées dans l'alcool que durant un mois ne se coloraient presque plus avec l'iode. L'inconstance de cette réaction tient aussi à ce que, parmi les éléments que le microscope nous émontre comme également atteints d'amyloïde, les uns donnent la réaction caractéristique avec l'iode, tandis que d'autres, tout voisins, n'en montrent pas trace. Il en est tout autrement avec les couleurs d'aniline, qui donnent une réaction très constante et très sensible. J'ai trouvé des faits analogues sur les organes amyloïdes des chevaux tués ici à l'abattoir. La réaction avec l'iode semble le mieux réussir sur des préparations avec de l'amyloïde à un stade avancé, car dans les cas décrits plus bas, où ce processus s'était rapidement développé, elle se voyait à peine. C'est peut-être pour cela que cette réaction apparaît le plus souvent dans la rate, car c'est là que le processus amyloïde chez l'homme et, comme nous le verrons plus tard, chez les animaux aussi se développe le plus fréquemment; il s'y trouve donc toujours à des stades plus avancés que dans les autres organes. Vu cette circonstance, étant donné aussi que l'iode pourrait faire confondre l'amyloïde avec des hydrocarbures et leurs dérivés (p. ex. la chitine) ainsi qu'avec la cholestérine, je m'associe volontiers à l'opinion des observateurs qui envisagent les couleurs

1. Virchow, *Pathologie cellulaire*, 1865, p. 289 (trad. russe).

d'aniline comme le réactif le plus sensible et le plus démonstratif de l'amyloïde (Cornil[1], Heschl[2], Jurgens[3], Cohnheim[4] et d'autres).

Mon étude de la dégénérescence amyloïde humaine me mène à la même conclusion, au point de vue de la valeur relative des réactifs mentionnés. J'ai observé récemment un cas de dégénérescence amyloïde des reins (à l'hôpital d'Obouchoff), où le processus, constaté macroscopiquement et existant à un haut degré, n'a pu être microchimiquement prouvé qu'à l'aide du violet de méthylaniline; l'iode ne donna aucun résultat et je n'ai jamais pu constater le contraire, c'est-à-dire que la réaction avec les couleurs d'aniline n'a jamais fait défaut. Hansemann[5] a publié un cas analogue. Il s'agissait d'une dégénérescence amyloïde consécutive à une syphilis, et qui était très marquée sur la rate, le foie, les reins, l'intestin, la glande thyroïde, de nombreuses glandes lymphatiques et sur le cœur. La réaction avec l'iode ne réussit que sur les reins, l'intestin, la glande thyroïde et les gros vaisseaux du cœur, et fut négative dans les autres organes qui, néanmoins, montraient macroscopiquement et microscopiquement toutes les propriétés de l'amyloïde. La réaction avec le violet de gentiane était partout très marquée. Il est clair que les opinions, encore contradictoires sur cet objet, laissent désirer que les deux réactions soient toujours essayées et qu'on ait aussi en vue la localisation de prédilection de ce processus (surtout dans les vaisseaux et les éléments de tissu conjonctif).

L'amyloïde des lapins chimiquement isolée par la méthode de Kühne[6] ressemblait aussi en tout à celui de l'homme: il résistait à l'action digestive du suc gastrique, se dissolvait difficilement dans les acides minéraux concentrés, et gonflait dans des alcalis faibles et dans de l'acide acétique, etc. J'ai mentionné en passant que le suc gastrique n'agissait point sur la matière amyloïde, je dois parler aussi ici des obser-

1. Cornil, *Arch. de physiolog. norm. et patholog.*, 1875, p. 671.
2. Heschl, *Wien, medic.*, *Wochenschrift*, 1875, n° 32; 1876, n° 2.
3. Jurgens, *Virch. Arch.*, LXV B., 1875, p. 189.
4. Cohneim, *Vorles. üb allgem.*, *Patholog.*, 1877, I, p. 569.
5. Hansemann, *Ctbl. f. allg. Path. u. pathol. Anatomie*, 1893, p. 855.
6. Kühne, *Virchow's Arch.*, 33 B., 1865, p. 66.

vations du professeur Kosturine, confirmées par Ludwig[1] et ces derniers temps aussi par Czermack[2], que la substance amyloïde pouvait se dissoudre et être digérée avec de la pepsine. Je n'ai pu voir dans mes recherches personnelles que l'amyloïde fût digéré durant une semaine à 40° et même au delà dans du suc gastrique très actif, obtenu par une fistule dans l'estomac des chiens. La substance amyloïde était soigneusement coupée en petits morceaux. A mesure que marchait la peptonisation, le liquide fut remplacé par une portion fraîche de suc gastrique. Je ne puis donc m'associer à l'opinion de ces auteurs qui disent que la pepsine digère l'amyloïde. Il est vrai qu'il faudrait continuer les recherches à ce sujet, car il se pourrait que l'amyloïde ne se comporte pas de la même manière vis-à-vis de la pepsine dans les différents stades de son développement. De plus, le fait que l'amyloïde est digérée par la pepsine n'est rien moins que démontré, puis la nature albuminoïde de cette substance, quoique acceptée par la majorité, n'a été au juste prouvée par personne. Si l'on entend par amyloïde la substance donnant la réaction caractéristique de l'iode, on peut directement affirmer que personne n'a encore démontré que cette substance contienne réellement de l'azote. On ne connaît pas, en effet, de méthode pour obtenir de la substance amyloïde pure et on n'a pas trouvé de liquide qui la dissolve sans l'altérer. La meilleure méthode, celle de Kühne, ne permet pas, comme on le sait, de séparer, par la digestion avec de la pepsine, la substance amyloïde des éléments élastiques, de la nucléine, etc. Une chose seulement est certaine, c'est que l'idée d'un hydrocarbure quelconque mélangé avec l'amyloïde et donnant la réaction de l'iode doit être absolument abandonnée, surtout grâce aux recherches de Grandis et de Carbone[3] qui ont usé, pour découvrir le groupe des hydrocarbures dans l'amyloïde, des réactifs les plus sensibles (réactif de Fischer pour le sucre avec la phénylhydrazine, méthode de Baumann avec le chlorure de benzoyle et une

1. LUDWIG, *Wien. medic. Jahrb.*, 1886, pp. 181-183.
2. CZERMACK, *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1895, B. 20, p. 343.
3. CARBONE, *Archiv. italiennes de biologie*, XIV, 1891.

solution de potasse caustique; lorsque le précipité que l'on reçoit est ensuite traité par le naphtol α et de l'acide sulfurique concentré, etc.). Les doutes sur la nature albuminoïde de cette substance deviennent encore plus fondés après mes recherches faites dans le laboratoire du professeur Dianine, car j'ai pu retirer de la substance amyloïde une matière qui, tout en donnant la réaction caractéristique par l'iode, ne renferme point d'azote et n'a pas non plus les propriétés des hydrocarbures. Elle est facilement soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther; elle s'obtient par l'action de l'eau à haute température et sous forte pression sur la substance amyloïde qui est isolée par la méthode de Kühne. Cette substance peut être extraite en quantité suffisante pour l'analyser et elle est l'objet en ce moment d'une étude[1] de ma part; sa grande solubilité dans l'eau et dans l'alcool explique aussi pourquoi les préparations longtemps conservées dans l'alcool ou le liquide de Müller perdent cette propriété de donner avec l'iode la réaction caractéristique de l'amyloïde.

L'aspect macroscopique des organes amyloïdes chez les lapins diffère même, dans les degrés avancés de la dégénérescence, de celui des organes amyloïdes chez l'homme. Ainsi pour la rate des lapins elle est généralement ratatinée et molle; la surface d'une coupe ne donne pas le brillant caractéristique de l'amyloïde, quoiqu'on puisse réussir à obtenir macroscopiquement une réaction nette avec l'iode. Le foie amyloïde diffère par les mêmes propriétés de celui de l'homme et rappelle plutôt la dégénérescence albuminoïde Relativement au volume des organes amyloïdes il ne faut certes pas oublier que mes animaux périssaient ayant perdu, comme des animaux soumis au jeûne, à peu près 50 p. 100 de leur poids primitif. Il est à remarquer aussi que le foie amyloïde des chevaux ne ressemble point macroscopiquement à cet organe chez l'homme. « Tandis qu'à un degré avancé de dégénérescence amyloïde, dit le professeur Rabe[2], le foie des chevaux devient mou, friable, d'une consistance de gruau (*bröckelig, krumelig und sogar breiartig*), le même processus

1. Krawkow, *Wratch*, 1894, n° 23 (en russe).
2. *Loc. cit.*

chez l'homme le fait dur et compact. » Il s'ensuit que lorsqu'on cherche la dégénérescence amyloïde chez les animaux, il faut connaître cette différence et ne point s'en remettre à l'aspect macroscopique des organes. Il se peut que cette différence ait été la cause que beaucoup de cas d'amyloïde chez des animaux ont échappé à l'attention des pathologistes et que ces cas ne seront plus aussi rares qu'ils l'ont été jusqu'à aujourd'hui. J'ai pu pour ma part observer quatre cas de dégénérescence amyloïde dans le foie des chevaux, dont on m'apportait les organes quelques heures après qu'on les avait abattus. On pouvait constater toutes les fois de grandes ruptures avec des hémorrhagies considérables. Malgré une dégénérescence amyloïde diffuse nettement visible macroscopiquement et microscopiquement, l'aspect et la consistance de ces foies étaient tout autres que chez l'homme. On pouvait soupçonner plutôt une dégénérescence albuminoïde avancée; d'une consistance molle, ces foies se laissaient facilement triturer entre les doigts comme une substance caséeuse, ou facilement diviser avec une cuiller, etc. Il n'est donc pas étonnant qu'une rupture du foie se produise alors si facilement. La cause de cette grande différence macroscopique entre les organes des animaux et de l'homme tient peut-être à la différence des propriétés physiques de l'amyloïde, aux différents stades de son développement. Un rôle important est peut-être dû à des quantités différentes dans ces organes d'eau, d'alcalis, d'acides et des différents sels. Tout le monde connaît à quel point ces substances modifient par exemple la consistance des albumines et il n'est pas étonnant, alors, que les différentes variétés d'amyloïde se comportent différemment vis-à-vis de l'action digestive de la pepsine. La dégénérescence amyloïde de l'homme semble aussi posséder des propriétés physiques assez variables. Ainsi Kyber est arrivé, par l'étude très complète des organes amyloïdes, à la conclusion que cette substance devait avoir dans les tissus vivants une consistance plus molle que dans les cadavres. « Il est très facile d'admettre *a priori*, dit Pachutine[1], l'idée que la substance amyloïde se

1. Pachutine, *Cours de pathologie générale et expérimentale*, t. I., 1885, pag. 141 (en russe).

trouve durant la vie à l'état de combinaison d'ordre quelconque qui permet au tissu qui en est atteint de garder à un faible degré la possibilité d'échanges nutritifs; et ce n'est qu'à la suite des phénomènes cadavériques que la substance amyloïde devient libre et se transforme en ce corps insoluble, que nous trouvons après la mort. »

L'amyloïde est très inégalement répartie dans les organes des lapins, surtout dans le commencement du processus; il arrive alors que l'on fait des dizaines de coupes d'une préparation, avant d'y trouver une trace d'amyloïde. Cette dégénérescence quelquefois très prononcée ne s'étend pourtant pas également sur toute les parties de l'organe, par exemple sur le foie. Cette localisation en foyer n'est pas rare aussi, comme on le sait, dans les organes humains, surtout le foie.

Pour l'examen microscopique des organes amyloïdes, j'ai employé non seulement la coloration mentionnée plus haut, mais aussi une coloration double avec de l'éosine-hématoxyline et avec du violet de gentiane et le brun de Bismarck selon la méthode de Hirschfeld. Les préparations furent durcies de préférence dans l'alcool, moins souvent dans la solution de Müller ou le sublimé, car après que les organes ont été trempés dans ces liquides, la réaction caractéristique disparaît ou devient très peu prononcée.

Observations. — *Lapin* n° 1. Poids 1 556 grammes; on lui fit de temps en temps des injections sous-cutanées de staphylococcus aureus (trois fois un centimètre cube et la dernière fois 5 cc.); après six semaines, mort de l'animal très épuisé. Poids du cadavre 779 grammes. La dernière semaine l'urine devint fortement acide et contenait de l'albumine (point de cylindres amyloïdes), les selles étaient liquides. *Rate :* très ratatinée, anémique, molle, se déchire facilement; la surface des coupes n'a point le brillant caractéristique de l'amyloïde, mais la réaction avec l'iode et l'acide sulfurique est déjà macroscopiquement très prononcée. L'examen microscopique montre une dégénérescence amyloïde considérable, marquée dans la pulpe à la périphérie des follicules, les follicules eux-mêmes sont beaucoup moins atteints (fig. 2). Le réticulum surtout est atteint d'amyloïde, il est épais et brillant. Il n'y a que peu de vaisseaux dégénérés. Il est intéressant de constater que dans la rate se trouvent des cellules géantes dont quelques-unes contiennent de la substance amyloïde. Cet aspect donne quelquefois l'impression que ces cellules géantes s'emparent de la substance amyloïde et l'en-

gloutissent (fig. 4). Les éléments lymphoïdes de la rate ne contiennent point d'amyloïde. On voit en outre une grande accumulation de pigment dans la rate. Le *foie* est atrophié, anémique, semble atteint d'une dégénérescence parenchymateuse. On découvre à un faible degré de la dégénérescence amyloïde dans les capillaires intralobulaires. Les cellules montrent une dégénérescence albuminoïde très nette et ne contiennent point d'amyloïde. Celui-ci est inégalement réparti dans les différents endroits du foie. *Intestin grêle :* les parois sont très amincies, très peu résistantes; la muqueuse est pâle. Il existe de la dégénérescence amyloïde très marquée dans les villosités et les glandes de Lieberkühn, principalement dans leurs capillaires et, à ce qu'il semble, dans le tissu conjonctif. Les *reins* montrent des traces d'amyloïde dans la portion sinueuse des canaux urinaires (membrana propria). Les *capsules surrénales* ont aussi des traces d'amyloïde dans la substance médullaire. *Dans l'abcès, les muscles du cœur et du tronc,* pas trace d'amyloïde.

. *Lapin n° 3.* poids 1 767 grammes et *lapin n° 4*, poids 1 330 grammes. — Injection sous-cutanée de 10 cc. d'une culture d'un jour, dans du bouillon, de staphylococcus, isolé du pus chez le lapin n° 1. Le troisième jour les deux animaux sont morts. Je pus à mon grand étonnement constater par le violet de méthylaniline des traces de substance amyloïde dans la pulpe sur quelques coupes de la rate qui présentait l'aspect d'une tuméfaction aiguë. Les autres organes ne contenaient point d'amyloïde. Les essais répétés, que je fis ensuite pour provoquer de l'amyloïde chez d'autres animaux aussi rapidement que chez ces deux lapins, donnèrent un résultat négatif; ces deux lapins restent donc dans mes expériences des cas tout à fait isolés.

Lapin n° 8, poids 1 740 grammes. Trois injections durant l'expérience (47 jours); la quatrième injection ne réussit point, car à peine l'aiguille de la seringue avait-elle piqué l'animal qu'on vit une paralysie des extrémités postérieures et vers le soir le lapin était déjà mort. Poids du cadavre 1 185 grammes. Des traces d'amyloïde ne furent trouvées que dans quelques follicules de la rate; les autres organes n'en contenaient point.

Lapin n° 9, poids 1 735 grammes. Dix inoculations en commençant par 1 centimètre cube pour arriver graduellement à 20 centimètres cubes. C'est donc un exemple de cette accoutumance à de grandes quantités de virus, dont j'ai parlé plus haut. Mort au bout de deux mois; poids du cadavre 925 grammes.

Rate. — Aspect macroscopique comme chez le n° 1. Une dégénérescence amyloïde étendue et siégeant surtout dans la pulpe et à un moindre degré dans les follicules; le tissu réticulé est également atteint de dégénérescence amyloïde ainsi que les capillaires et les artérioles; d'une façon partielle les parois de ces dernières sont épaissies, leur lumière est plus étroite, la matière amyloïde se trouve dans la tunique

moyenne, parfois dans l'adventice, mais l'endothélium en est tout à fait indemne. On constate aussi une agglomération de cellules géantes dont quelques-unes renferment de la matière amyloïde.

Foie. — Dégénérescence amyloïde des capillaires intralobulaires, à quelques endroits des parois des veines centrales. Cellules avec dégénérescence albuminoïde; point d'amyloïde.

Reins. — Dégénérescence amyloïde prononcée des glomérules, de la membrane propre des canaux contournés. Les glomérules ne sont point atteints d'une façon égale.

Estomac. — Dégénérescence amyloïde prononcée surtout des vaisseaux, dans les glandes à pepsine. On voit dans la lumière de quelques-uns de ces vaisseaux des boules de masses amyloïdes qui semblent pour ainsi dire excrétées et rappellent le processus que l'on voit quelquefois dans les reins (cylindres amyloïdes).

Intestin grêle. — Une dégénérescence amyloïde prononcée existe dans les vaisseaux et, à ce qu'il semble, dans le stroma des villosités et des glandes de Lieberkühn.

Glande sous-maxillaire. — Dégénérescence amyloïde étendue dans le tissu conjonctif des acini et principalement dans les petits vaisseaux; les muscles du cœur et du tronc, et les abcès ne montrèrent aucune dégénérescence.

Lapin n° 11, poids 1 580 grammes. Deux injections de cultures dans du bouillon de staphylococcus p. aureus, l'une de 2 centimètres cubes, la seconde de 3 centimètres cubes. Mort après onze jours. Poids 920 grammes. La *rate* est atteinte de dégénérescence amyloïde à un haut degré, surtout à la périphérie des follicules et partiellement dans les follicules eux-mêmes. Les vaisseaux semblent être intacts. La distribution de l'amyloïde en ce cas est très particulière et difficile à décrire. On voit à certains endroits de la préparation une grande accumulation de cellules (lymphoïdes?) atteintes de dégénérescence. Ces cellules sont très agrandies, elles ont conservé encore leur aspect granuleux et quelquefois aussi leur noyau, qui est généralement repoussé à la périphérie et ne donne point la réaction de l'amyloïde. Ceci se voit bien sur les cellules isolées des préparations à l'aide d'un pinceau. La coloration d'après la méthode de Hirschfeld laisse aussi nettement distinguer le noyau dans les cellules amyloïdes. On trouve en outre parallèlement avec les cellules dégénérées des formes étoilées, de grandeurs différentes, composées d'un réseau de fils très fins, atteignant aussi la périphérie des follicules. Cette masse amyloïde rappelle un réseau très fin de fibrine; elle semble, comme cette dernière, s'être précipitée de la solution. Quelques-unes de ces étoiles ressemblent beaucoup à des cristaux de la soi-disant margarine (fig. 3). *Le foie, les reins, l'intestin et les autres organes* ne contenaient point de matière amyloïde.

Lapin n° 12, poids 2 260 grammes. Pendant deux mois, douze injections. Poids à la mort 1 012 grammes.

Rate. — Dégénérescence amyloïde étendue dans le réseau des capillaires et des artérioles, localisée dans la tunique moyenne de ces dernières et laissant intact l'endothélium. La coloration de l'amyloïde par le violet de méthyle présente à certains endroits de la rate chez ce lapin toutes les nuances depuis le bleu violet jusqu'au rose pur; cela tient probablement à ce que la dégénérescence s'y trouve aux différents stades de son développement. Il y avait dans ce cas aussi beaucoup de cellules géantes contenant de la matière amyloïde.

Estomac. — Amyloïde dans les vaisseaux des glandes à pepsine.

Intestin grêle. — Dégénérescence amyloïde prononcée dans les villosités et les glandes de Lieberkühn.

Glandes salivaires (sous-maxillaire et parotide). — Forte dégénérescence amyloïde dans les vaisseaux du tissu conjonctif situé entre les acini.

Foie. — Présente des altérations parenchymateuses étendues et pas trace d'amyloïde. Les *reins, poumons, pancréas, glande thyroïde, testicules, muscles du cœur et du tronc* et aussi *l'abcès* ne renferment point de matière amyloïde.

Lapin n° 25, poids 1 750 grammes. Du 12 avril jusqu'au 3 mai six injections allant de 1 centimètre cube jusqu'à 10 centimètres cubes d'une culture de staphylococus p. aureus; en mai, juin et juillet, l'animal semblait aller tout à fait bien, mais depuis la mi-août il maigrit rapidement et mourut le 3 septembre. Poids à la mort 1 008 grammes. L'autopsie ne montre qu'un seul abcès de la grandeur d'un œuf de poule.

Rate. — Dégénérescence amyloïde à la périphérie des follicules, surtout dans les petites artères, il y en a moins dans le tissu réticulaire et à peine dans les trabécules.

Estomac et intestin. — Un peu d'amyloïde dans les vaisseaux des glandes.

Glandes salivaires. — Dégénérescence très prononcée dans les vaisseaux du tissu conjonctif entre les acini. *Foie, reins, poumons, muscles, glande thyroïde, abcès,* point de matière amyloïde. Il faut dire aussi qu'on n'a trouvé dans aucun de ces cas de l'amyloïde dans le système nerveux ni central, ni périphérique, ni dans la moelle des os.

Si l'on considère le résultat de toutes ces expériences, on voit que la dégénérescence amyloïde des lapins a beaucoup de points communs, quant à ses propriétés chimiques et morphologiques, avec le même processus chez l'homme. Les symptômes que présentent durant leur vie les lapins atteints de dégénérescence amyloïde diffuse rappellent beaucoup le tableau clinique que l'on observe chez l'homme. Il y a aussi

du dépérissement, de l'albuminurie, quelquefois de la diarrhée (dans les cas d'amyloïde de l'intestin), etc. Il y a néanmoins des particularités qui tiennent peut-être dans mes cas à l'acuité du processus, acuité que l'on n'a point encore observée chez l'homme ; cela tient, peut-être aussi en partie à ce que la dégénérescence amyloïde évolue différemment chez tel ou tel animal. Cette dégénérescence commence chez les lapins sans aucun doute par la rate ; on peut y voir ce processus à un haut degré sans en trouver la moindre trace dans les autres organes. La localisation primitive de l'amyloïde dans la rate a lieu aussi, comme on le sait, chez l'homme autant qu'on peut le conclure d'après des observations de Cohnheim[1] et des statistiques de Henning[2]. Le processus amyloïde se développe davantage et à un plus haut degré dans le canal gastro-intestinal des lapins que dans le foie et les reins. Il est aussi intéressant de constater que les glandes salivaires sont un endroit de prédilection (après la rate) chez ces animaux pour la localisation de cette dégénérescence.

Nous voyons donc que les observations sur les animaux ne permettent pas de partager l'opinion de ceux qui disent que l'amyloïde envahit le plus souvent les organes qui sont en rapport direct avec l'hématopoièse, d'autant plus que la moelle des os, qui est probablement le siège le plus important de l'hématopoièse, n'a jamais été atteinte, même lorsque la dégénérescence amyloïde était très répandue dans les autres organes. Je ne puis non plus admettre, du moins pour les lapins, l'hypothèse, depuis longtemps formulée par Virchow[3], que la dégénérescence amyloïde s'observe surtout dans les organes de la cavité abdominale, très rarement dans les organes du thorax et jamais sur ceux de la tête. Nous voyons aussi que, outre la dégénérescence amyloïde généralisée, on peut aussi observer chez les lapins un processus localisé se bornant à un seul organe (rate) ou même à une partie de cet organe. A l'exception des corps amylacés, Vir-

1. Cohnheim, *Virch. Archiv*, B. 54.
2. Henning, *Inaug. Dissertat.* Kiel, 1881, cité d'après Stilling, *Vir. Arch.*, 103, p. 24.
3. Virchow, Cité d'après Pachoutine, *Cours de pathologie générale*, t. I, p. 138.

chow n'a observé le développement localisé de l'amyloïde que dans les cartilages non ossifiés des vieillards; c'est pour cela qu'il considéra la dégénérescence amyloïde, dans tous les autres cas, comme une dyscrasie constitutionnelle, car elle apparaît alors simultanément dans différentes parties du corps et dans différents organes (*Pathologie cellulaire*, p. 284 de la traduction russe). Du reste, on a rassemblé depuis les assertions de Virchow des faits assez nombreux prouvant que la dégénérescence amyloïde peut souvent être toute locale sans nullement dépendre d'une maladie générale de l'organisme. Cela fut surtout observé par les oculistes sur les paupières, la cornée, la conjonctive et dépendait, à ce qu'il semble, du trachome (Hippel[1], Leber, Mandelstamm, et Rogowitsch, Raehlmann, Frisch, Oettingen, Saemisch, Vogel, Reymond, Becker et d'autres[2]). Outre l'œil, on a encore trouvé de la dégénérescence amyloïde localisée à quelques glandes lymphatiques (Billroth [3]), dans les glandes du mésentère après la fièvre typhoïde (Hirschfeld), dans des cicatrices syphilitiques et dans le tissu conjonctif des gommes (Ziegler[4]), dans des polypes fibreux du larynx (Burow[5]), dans beaucoup de tumeurs et en outre dans différentes formations non organisées, comme par exemple dans des caillots sanguins (Friedreich), thrombus de l'endocarde (Jurgens [6]), les infarctus hémorrhagiques, etc., etc. Il est vrai que l'on peut aussi, dans ces dégénérescences amyloïdes dites locales, trouver des traces d'autres affections qui les accompagnent et qui sont généralisées dans tout l'organisme. Ainsi Kyber [7] démontre, en citant quelques cas de dégénérescence amyloïde locale des cartilages, des glandes lymphatiques, de la peau, etc., que l'on pouvait quelquefois simultanément observer une altération athéromateuse des vaisseaux, une carie de l'articulation

1. Hippel, *Arch. f. Ophtalmol.*, B. XXV, II Abtheil., 1879.
2. Ces auteurs seront cités plus bas, les autres en partie d'après Leber, en partie d'après Raehlmann.
3. Billroth, *Beiträge z. pathol. Histologie*, 1858.
4. Ziegler, *Virch. Arch.*, B. 65, 1875, p. 281.
5. Burow, *Langenbeck's Arch.*, XVIII, p. 242.
6. Jurgens, *Virch. Arch.*, B. 65, 1875, p. 189.
7. Kyber, *Studien üb. d. amyloïde Degeneration. Inaug. Dissert*, Dorpat., 1871, p. 132.

de l'épaule, une hypertrophie de la peau avec ulcères multiples, etc. Sans nier le rôle tout local de la dégénérescence amyloïde dans l'organe de la vue, dans différents néoplasmes, etc., il est difficile pourtant de mettre en doute que cette dégénérescence dans les viscères n'ait pas pour cause une maladie générale de l'organisme. Cohnheim[1] remarque à ce sujet que c'est une règle que l'individu atteint de dégénérescence amyloïde soit atteint en outre d'une maladie grave et chronique.

La dégénérescence amyloïde chez les lapins s'observe surtout dans les capillaires (tunique adventice), les parois des artérioles et dans les éléments du tissu conjonctif. Les cellules sont aussi quelquefois dégénérées, mais cela n'arrive, comme nous l'avons vu, que dans la rate. Le professeur Rabe[2], qui a donné une description détaillée de la dégénérescence amyloïde chez les chevaux (surtout dans le foie), est aussi arrivé à la conclusion que chez les animaux les éléments cellulaires sont fort rarement atteints de dégénérescence amyloïde.

Dans le foie des chevaux, Rabe[3] a vu de la matière amyloïde dans l'adventice des ramifications de la veine porte et à un degré moindre dans la tunique moyenne des petites artères. Mes observations m'ont aussi montré cette substance dans le foie des chevaux localisée seulement aux vaisseaux (petites artères, ramifications de la veine porte et capillaires intralobulaires), et non dans les cellules hépatiques, qui paraissaient alors comprimées, dégénérées, atrophiées; quelques-unes n'avaient conservé que leur noyau. La question qui consiste à savoir si les cellules des organes sécrétoires, surtout du foie, prenaient part à la dégénérescence amyloïde, a engendré, comme on le sait, de nombreuses discussions; ceci tient d'une part à la structure excessivement complexe de cet organe, et, d'autre part, à ce que cette dégénérescence y est compliquée par d'autres processus

1. Cohnheim, *Vorlesung über allg. Pathol.*, B. I, p. 572.
2. Rabe, *Encyklopädie Al. Koch.*, p. 157.
3. Rabe, *Jahresber. d. Königl. Thierarzneischule z. Hannover.*, 16 Berich., 1883, 1884.

(comme par exemple la dégénérescence graisseuse, l'hépatite interstitielle, etc.). Il est donc souvent difficile de dire quelles sont les altérations dues à la dégénérescence amyloïde ou aux autres processus concomitants. Enfin, le défaut de données expérimentales a beaucoup retardé la solution de cette question. Quelques auteurs (Rokitansky [1], Virchow [2], Meckel [3], Rindfleisch [4], Frerichs [5], Förster [6], Rudnew [7], Kyber [8], Boettcher [9], etc.), outre la dégénérescence amyloïde des vaisseaux, font jouer aussi un certain rôle dans ce processus aux cellules mêmes; d'autres (E. Wagner[10], Cornil[11], Heschl[12], Fiessen [13], Klebs [14], etc.) défendent au contraire la théorie de la dégénérescence (infiltration) exclusive des vaisseaux; les cellules ne seraient alors altérées que secondairement et périraient en partie par des causes purement mécaniques, à la suite de la compression par les masses croissantes de l'amyloïde aussi bien que par suite d'un obstacle à la circulation du sang dans les vaisseaux dégénérés. Le représentant le plus exclusif de la première de ces deux opinions est Boettcher. Cet auteur a vu de la dégénérescence amyloïde dans les cellules du foie indépendamment de l'altération des capillaires; il put nettement constater cette substance sur des cellules isolées à l'aide de la réaction par l'iode. Quelques-unes de ces cellules avaient encore conservé leurs noyaux et leur structure granuleuse, ce qui se voit très bien sur les figures données par Boetcher. Il y a un cas intéressant mentionné par Boetcher, d'une thrombose de la veine porte où les cellules du foie donnèrent la réaction caractéristique de l'amy-

1. *Lehrb. d. patholog. Anatom.*, I, p. 327.
2. *Pathologie cellulaire*, 1865, p. 280 (traduc. russe).
3. *Char. Annal.* 4 Jahrg., 1853, 264.
4. *Lehrb. d. patholog. Gewebelehre*, 1886.
5. *Klinik d. Leberkrankheit.*, II, 1861, 165.
6. *Lehr. d. patholog. Anatom.*, 1864, p. 126.
7. *Virch. Arch.*, 33 B., 1865, p. 76.
8. *Loc. cit.*
9. *Virch. Arch.*, 74 B., 1878, p. 506.
10. *Arch. d. Heilk.*, B. II, 1861, p. 486.
11. *Arch. d. Physiol. normal. et patholog.*, 1875, p. 679.
12. *Sitzungsber. d. k. Akadem. d. Wissensch. z. Wien*, 74 B.
13. *Arch. d. Heilk.*, 18 Jahrg., 1877, p. 545.
14. *Die allgem. Pathol.*, II Th., 1889, p. 171.

loïde avec l'iode et de l'acide sulfurique. Il est curieux de noter que cette réaction était plus prononcée dans les nucléoles, puis dans les noyaux; elle était très peu marquée dans le protoplasma des cellules. Les préparations durcies dans l'alcool ne donnèrent plus cette réaction. Cette distribution singulière de la substance donnant la réaction par l'iode et la modification des propriétés de cette substance, après l'action de l'alcool, montrent, encore une fois, combien on doit être prudent si l'on veut par la réaction mentionnée prouver la présence de la substance amyloïde, et ceci surtout dans le foie où d'autres substances, comme le glycogène ou la cholestérine, peuvent quelquefois les faire confondre avec l'amyloïde. Les figures de Boettcher représentant le début du processus amyloïde dans les cellules du foie nous semblent très douteuses sous ce rapport. Ces cellules, où le noyau et la structure granuleuse sont encore nettement visibles, car l'auteur n'obtenait ici que la réaction par l'iode et point par les couleurs d'aniline. E. Wagner (*loc. cit.*) est le représentant de l'opinion tout opposée relativement à la localisation du processus amyloïde. Il trouve que celui-ci se localise exclusivement ou surtout dans les artérioles et les capillaires. Les cellules glandulaires ne sont dégénérées que dans la rate et les glandes lymphatiques, organes qui sont en rapport direct avec la formation du sang. Les cas d'amyloïde chez les lapins, cas mentionnés plus haut, m'autorisent à m'associer à l'opinion de cet auteur. Rudnew admet une théorie qui concilie les deux opinions opposées. Ses recherches à l'institut de Virchow le mènent à la conclusion que la dégénérescence amyloïde ne frappe pas toujours les mêmes éléments d'un organe. D'après lui, dans le foie, les cellules sont aussi souvent atteintes que les vaisseaux : si le processus est surtout localisé dans les vaisseaux, les cellules voisines s'atrophient; si, au contraire, les cellules sont d'abord atteintes, les vaisseaux conservent leur lumière. La dégénérescence amyloïde envahit simultanément aussi, d'après Rudnew, le tissu conjonctif intra et extra-lobulaire et probablement aussi les canaux biliaires. Il est évident que l'on trouve aussi des formes mixtes de dégénérescence amy-

loïde. Récemment a paru un travail de Wichmann [1] traitant la même question, et soutenant l'idée nouvelle que la dégénérescence amyloïde n'atteint ni les éléments cellulaires, ni le tissu conjonctif, mais se dépose entre les cellules et les fibres du tissu conjonctif, ce qui les comprime et les atrophie. Wichmann envisage ce processus non comme une dégénérescence, mais comme une infiltration interstitielle de matière amyloïde.

Les cellules géantes dans la rate amyloïde des lapins sont très difficiles à interpréter. Ce phénomène n'a été vu chez l'homme que par quelques observateurs et seulement dans des cas de dégénérescence amyloïde locale, dans la conjonctive oculaire. Leber [2], qui a donné une description détaillée de ces cas, a constaté que les corps amyloïdes de la conjonctive sont entourés d'une membrane délicate contenant des noyaux ou même de cellules géantes; les masses amyloïdes se trouvent alors dans ces cellules géantes ou bien elles leur adhèrent d'un côté quelconque et y pénètrent par leurs prolongements. Comme on observe toutes les transitions entre cette membrane et les cellules géantes, on peut penser qu'il y a là un rôle commun. Leber trouve qu'il faut envisager ces cellules géantes comme des cellules productrices (*Bildungszellen*) des masses amyloïdes.

Le processus amyloïde est d'après Leber l'analogue de ce qui se passe d'après Ziegler dans le tissu des granulations, où les cellules géantes sont des *Bildungszellen* pour le tissu conjonctif fibrillaire. Ces cellules mentionnées plus haut ont été aussi observées dans des affections locales de la conjonctive par Mandelstamm et Rogowitsch [3], Reymond, ainsi que par Hippel [4] et d'autres. Leber assure en outre que ces cellules jouent le même rôle, non seulement dans la conjonctive, mais aussi dans des organes comme le foie, la rate, les reins où il a pu constater également une membrane

1. Wichmann, *Beitr. z. pathol. Anatom. u. allgem. Pathol.*, XIII, 4, 1893, p. 487.
2. Leber, *Arch. f. Ophtalmol.*, XXV, 1879, p. 257.
3. Mandelstamm et Rogowitsch, *Archiv. f. Optalmol.*, XXV, 1879, p. 248.
4. Hippel, *Arch. f. Ophtalmol.*, XXV, II, Abth., 1879.

autour des masses amyloïdes. Les recherches de Friedländer sont aussi d'un grand intérêt dans cette question du rôle des cellules géantes dans le processus amyloïde [1].

Cet auteur a fréquemment trouvé dans des glandes lymphatiques tuberculeuses (sans même que les autres organes fussent considérablement atteints de la même affection) des formations amyloïdes dans l'intérieur des cellules géantes, tandis qu'il n'y avait point de matière amyloïde libre dans les tissus environnants. La dégénérescence amyloïde était donc ici le résultat, pour ainsi dire, définitif du développement des tubercules. Je doute que l'on puisse dans les cas que j'ai observés assigner aux cellules géantes le même rôle que leur donne Leber, car je n'ai vu ces cellules géantes que dans la rate et dans des stades relativement avancés du processus amyloïde ; tandis qu'on ne les voyait pas au début. Je suis plutôt enclin à penser que le rôle de ces cellules est en partie d'engloutir et de résorber la substance amyloïde, comme une substance étrangère et nuisible à l'organisme. Cette supposition me semble plus en rapport avec ce que l'on connaît du rôle des cellules géantes dans l'organisme. Il est vrai que l'on n'a point encore observé au juste une régression du processus amyloïde chez l'homme, aussi lui assigne-t-on un caractère irrésistiblement progressif.

Cette dernière circonstance (outre quelques autres) sert aussi à Leber d'argument contre le rôle de résorption attribué aux cellules géantes dans la dégénérescence amyloïde Mais on ne peut point aussi compter comme définitivement établi le caractère progressif de l'amyloïde; de plus, nous avons dans la littérature des données de Raehlmann [2] montrant directement que dans quelques tumeurs de la conjonctive le processus amyloïde peut, après une excision partielle de ces néoplasmes, subir une régression complète et que les tissus acquièrent alors très vite leurs propriétés normales. Outre ces preuves directes que l'amyloïde peut disparaître, nous en avons encore d'autres indirectes.

1. D'après Leber, à qui Friedländer l'a communiqué verbalement.
2. Raehlmann, *Virch. Arch.*, 87 B., 1882, p. 325 et *Arch. f. Augenheilk.*, 1881, 10 B., p. 129.

Ainsi Litten[1] a trouvé que des fragments de reins amyloïdes mis dans la cavité abdominale des animaux furent envahis et résorbés par les leucocytes; on y voyait aussi des cellules géantes contenant dans leur intérieur de la substance amyloïde. Quoique l'amyloïde resté dans ces fragments eût conservé toutes ses propriétés physiques, il avait perdu la réaction caractéristique par l'iode et les couleurs d'aniline et ressemblait alors à de la substance hyaline que l'on envisage comme un des stades de l'amyloïde. Litten cite toutes ces données comme une preuve de la possibilité de régression de la dégénérescence amyloïde; cependant on ne saurait généraliser, d'après ces observations de Raehlmann, les expériences de Litten, et les appliquer à l'organisme malade. D'une part la dégénérescence amyloïde locale de la conjonctive peut ne rien avoir de commun avec l'amyloïde des viscères qui est sans aucun doute l'expression d'une affection générale de l'organisme; et, d'autre part, une résorption, comme dans les expériences de Litten, d'organes amyloïdes, recueillis à l'autopsie, par des animaux sains, peut ne point avoir lieu dans un organisme malade lorsque beaucoup d'organes sont simultanément envahis par le processus amyloïde. Frerichs[2] est arrivé aussi par ses observations cliniques à la conclusion, qu'un grand foie amyloïde chez l'homme peut, grâce à une thérapeutique rationnelle diminuer considérablement de volume et se rapprocher de nouveau de la normale. Il est très possible qu'il se fasse une régression du processus amyloïde dans les viscères, surtout au début; mais on n'a point occasion d'observer ce fait, car le diagnostic de la dégénérescence amyloïde au début est cliniquement impossible. Cette question doit être résolue expérimentalement, ce dont nous parlerons plus loin.

Comme je l'ai mentionné plus haut, je n'ai pu provoquer chez tous les lapins le développement de l'amyloïde par l'infection avec le staphylococcus p. aureus.

1. Litten, *Berlin. Klin. Wochenschr*, 1885, n° 49, p. 812 et 1887, n° 17, p. 310.
2. Frerichs, *Leberkrankheit*. 2 Bd, 1861, p. 165.

Les quelques lapins où le résultat fut négatif présentaient, malgré des conditions identiques, les mêmes symptômes durant leur vie que ceux qui présentaient de la dégénérescence amyloïde; eux aussi maigrissaient vite et mouraient d'inanition complète : je n'ai même pu trouver, dans ces cas, de l'amyloïde. Un phénomène analogue a été certainement observé chez l'homme par tous les anatomo-pathologistes; il s'en faut de beaucoup par exemple que l'on voie de la dégénérescence amyloïde dans tous les cas de tuberculose chronique ou de syphilis. Peut-être est-ce parce que tous les individus ne réagissent pas également à l'infection ; nous devons donc avoir toujours en vue dans l'organisme toute une série de conditions individuelles, jouant un certain rôle dans presque toutes les maladies.

VII

SUR LA TUBERCULOSE DU PERROQUET

Par M. I. STRAUS

On sait que le perroquet est fréquemment atteint de tuberculose et que chez lui la maladie présente plusieurs particularités qui la différencient de la tuberculose aviaire classique, celle des poules et des faisans. Frœhner, sur 154 perroquets traités à l'école vétérinaire de Berlin, de 1885 à 1893, en trouva 56 (36 p. 100) atteints de tuberculose confirmée par la constatation du bacille[1]. Eberlein a pu récemment publier une étude d'ensemble sur la tuberculose du perroquet, portant sur 56 cas[2]. M. Cadiot qui, le premier chez nous, a appelé l'attention sur cette affection, a constaté que, sur 35 perroquets présentés à la consultation de l'école vétérinaire d'Alfort, 11 étaient porteurs de lésions tuberculeuses. M. Cadiot fit en outre des inoculations de produits tuberculeux provenant de perroquets à des cobayes et constata que cette inoculation provoquait chez le cobaye une éruption de tuberculose généralisée, comme le fait le virus tuberculeux humain[3].

Ce qui caractérise la maladie chez le perroquet, c'est la fréquence des lésions tuberculeuses de la peau et des orifices muqueux, qui font au contraire le plus souvent défaut chez les poules et les faisans où les tubercules siègent de

1. FRŒHNER, Zur Statistik der Verbreitung der Tuberculose unter den kleinen Hausthieren (*Monatshefte f. prakt. Thierheilkunde*, 1893, p. 51).
2. EBERLEIN, Die Tuberculose der Papagaien (*Ibid.*, 1894, p. 268-289).
3. CADIOT. Sur la tuberculose du perroquet (*Bulletin de la Soc. centrale vétérinaire*, 1894, p. 196 et 710).

préférence sur le tube digestif et ses annexes (foie, rate, péritoine). Ces lésions du perroquet consistent en des tumeurs grisâtres ou brunâtres, souvent d'apparence cornée, occupant les paupières, la conjonctive, les orifices des cavités nasales, les commissures du bec, la langue ou le plancher de la bouche, le pharynx, la peau de l'aile, les articulations. Dans certains cas, il existe sur la peau des tumeurs multiples, saillantes, de plusieurs centimètres de longueur; ces croûtes noirâtres, de consistance cornée, se détachent facilement par traction et l'on trouve à leur insertion un tissu mou de granulation, parsemé de tubercules en voie de caséification et très riche en bacilles. La peau de la tête est le siège de prédilection de ces tumeurs; les tumeurs tuberculeuses de la langue et du plancher de la bouche offrent à peu près les mêmes caractères que celles du tégument externe. Les organes internes sont envahis dans quelques cas seulement, et les poumons plus fréquemment que le foie et l'intestin, ce qui est encore l'inverse de ce qu'on observe chez les gallinacés.

Comme le perroquet, dans les conditions de captivité où il vit chez nous, n'est pas en contact avec d'autres oiseaux, mais vit dans des rapports souvent étroits avec l'homme, il est difficile de ne pas admettre qu'il ne se soit pas infecté par des produits tuberculeux d'origine humaine. Il y avait donc un réel intérêt à s'assurer de quelle nature est cette tuberculose particulière du perroquet, si elle est identique à la tuberculose aviaire (des poules) ou si, au contraire, elle n'est autre chose que la tuberculose humaine, transplantée sur le perroquet, mais ayant conservé les caractères du virus tuberculeux humain. J'ai eu occasion récemment d'étudier deux cas de tuberculose du perroquet qui apportent, je crois, quelque éclaircissement à cette question.

Perroquet I. — Il me fut envoyé vivant, en juillet 1895, par le professeur Cadiot; il portait près de la narine gauche une tumeur allongée, conique, mesurant plus de 1 centimètre, brunâtre, de consistance cornée, implantée sur la peau. La partie cornée se détacha assez facilement et se montra formée par une croûte dure et desséchée; la base, reposait sur un tissu de granulation jaunâtre, infiltré de grains caséeux,

creusant assez profondément le squelette de la narine. Des frottis faits avec ces produits caséeux et traités par le procédé de Ziehl montrèrent la présence de nombreux bacilles de la tuberculose. L'animal, du reste, paraissait bien portant et mangeait avec appétit, lorsque le 22 août, il mourut subitement avec quelques convulsions et en poussant des cris. A l'autopsie, outre la lésion déjà décrite siégeant sur la peau de la tête, on trouva sur le plancher de la bouche, en avant, sous la langue, une tumeur sphérique, noirâtre, dure, cornée, de la grosseur d'un fort pois; en l'arrachant avec une pince, on mit à nu une surface ulcérée, blanchâtre, caséeuse, très riche en bacilles. La trachée, les poumons, le foie, la rate, les intestins, le péritoine étaient sains et le frottis de ces divers organes ne contenait pas de bacilles de la tuberculose.

Les produits caséeux prélevés sur le perroquet servirent à diverses inoculations.

Le 15 juillet on inocule un peu de la masse caséeuse provenant de la tumeur nasale du perroquet sous la peau du ventre de trois cobayes (nos I, II, III); on inocule une assez notable quantité du même produit émulsionné dans du bouillon dans le péritoine à une poule blanche et à une poule rouge.

Le 10 août, le cobaye I est sacrifié; il présente sur la peau du ventre, au point d'inoculation, un ulcère tuberculeux; les ganglions inguinaux sont volumineux, caséeux; la rate est fortement augmentée de volume, jaunâtre, semée de tubercules, ainsi que le foie. Nombreux bacilles dans le frottis de ces organes. On inocule un peu de la rate de ce cobaye, sous la peau de la cuisse droite, à trois autres cobayes (nos IV, V, VI).

Le 18 septembre, le cobaye II meurt. Chancre tuberculeux au point d'inoculation; ganglions inguinaux caséeux; rate très volumineuse, avec marbrures jaunes et rouges; foie semé de tubercules ainsi que les poumons; nombreux bacilles dans tous les organes. On injecte un peu du tissu de la rate finement émulsionné dans du bouillon, dans la veine saphène d'un chien.

Le 3 octobre, le cobaye III est sacrifié. Ulcère tuberculeux sur la peau de l'abdomen et énorme adénopathie caséeuse inguinale, surtout à droite. Rate volumineuse, semée de tubercules, ainsi que le foie; quelques tubercules volumineux, gris jaunâtres, dans les poumons; ganglions prétrachéaux très volumineux. Nombreux bacilles dans les divers organes.

Le cobaye IV, inoculé à la cuisse le 10 août avec des produits du cobaye no I, meurt le 13 novembre. Abcès caséeux de la cuisse droite, adénite caséeuse dans l'aine correspondante. Ganglions mésentériques très volumineux, ainsi que les ganglions prétrachéaux. Rate énorme, caséeuse et hémorrhagique; tubercules disséminés à la surface du foie et des poumons.

Le cobaye V est tué le 6 décembre. Abcès caséeux presque détergé de la cuisse droite; ganglions caséeux très volumineux dans les deux aines.

Énorme infiltration caséo-fibreuse des poumons. Rate modérément hypertrophiée, mais semée de tubercules. Foie criblé de très petits tubercules.

Le cobaye VI (dernier de la 2e série), meurt le 20 janvier 1896. Chancre tuberculeux de la cuisse; les ganglions de l'aine du volume d'un gros haricot, caséeux; rate très grosse, semée de tubercules ainsi que le foie; quelques tubercules dans les poumons.

La poule rouge inoculée le 15 juillet dans le péritoine est sacrifiée le 30 octobre; elle était bien en chair, la crête rouge, et mangeait avec appétit. A l'autopsie, aucune trace de lésion tuberculeuse, ni dans le péritoine, ni dans les différents viscères; pas de bacilles dans le frottis des organes.

La poule blanche continue à se bien porter. On la sacrifie le 24 janvier. Elle est très grasse et ne présente aucune lésion tuberculeuse, ni dans le péritoine, ni dans les viscères. Le frottis des organes ne décèle la présence d'aucun bacille de la tuberculose.

Le chien inoculé le 18 septembre dans la saphène avec un peu d'émulsion de la rate du cobaye commença à maigrir au bout de quelques semaines; l'appétit disparut presque totalement et l'animal mourut, dans un état d'amaigrissement très prononcé, le 30 octobre. A l'autopsie, les poumons sont totalement remplis d'un semis extrêmement serré de fines granulations tuberculeuses: pas de tubercules de la rate, ni du foie, mais le frottis de ces organes décèle d'assez nombreux bacilles.

Le 30 octobre, on inocule une émulsion d'un fragment du poumon de ce chien sous la peau de la cuisse droite de 2 cobayes (VII, VIII). Le cobaye VII est trouvé mort le 7 janvier. La rate est énorme, caséeuse, hémorrhagique; le foie est parsemé de tubercules, ainsi que les poumons. Le cobaye VIII est mort le même jour. Ganglions de l'aine caséeux, rate très volumineuse, avec foyers caséo-nécrosés; poumons parsemés de tubercules.

Perroquet II. — Le cadavre de ce perroquet a été gracieusement mis à ma disposition par M. Mégnin. Ce perroquet était à Paris depuis trois ans; sa maîtresse l'avait reçu de Marseille, d'une personne qui le tenait elle-même d'un individu mort depuis phtisique. Le perroquet était malade depuis environ deux mois; il était triste, ne parlait plus et l'on percevait un sifflement dans sa poitrine quand il respirait; puis apparut la tumeur dans la région du nez, l'animal maigrit et cessa de manger. Il mourut le 18 octobre. A l'autopsie, on constate dans le voisinage de la narine gauche l'existence d'une tumeur ulcérée, grisâtre, à fond caséeux; sous la langue existe une tumeur arrondie, de la grosseur d'un pois, jaunâtre et caséeuse à la coupe. Une tumeur analogue est située derrière le larynx, une autre sur le pharynx et sur la voûte palatine. Les lamelles faites avec la matière caséeuse de ces tumeurs,

colorées par le procédé de Ziehl, se montrèrent très riches en bacilles. La trachée, le poumon, la rate, le foie, les intestins, le péritoine, les reins étaient normaux : toutefois les frottis de la rate et du foie décelèrent la présence de quelques rares bacilles de la tuberculose.

Le 18 octobre on inocule une émulsion assez dense de matière caséeuse d'une des tumeurs du perroquet sous la peau du ventre à trois cobayes (n[os] IX, X, XI). On inocule en même temps une notable quantité de cette émulsion dans le péritoine à d'une poule noire.

Le cobaye IX meurt le 11 décembre. Ganglions inguinaux caséeux. Rate énorme, mesurant 9 centimètres de long sur 5 de large, caséeuse et hémorrhagique. Foie très volumineux, parsemé de tubercules. Poumons farcis de tubercules. Épanchement ascitique dans le péritoine.

Le cobaye X meurt le 15 janvier 1896. Ganglions inguinaux caséeux, gros comme des haricots; les ganglions axillaires sont aussi très volumineux et caséeux. Foie hypertrophié, semé de foyers jaunes, nécrotiques ; rate énorme, caséeuse; ganglions mésentériques fortement hypertrophiés.

Le cobaye XI est sacrifié le 21 janvier 1896. Ganglions inguinaux très volumineux, caséeux. Rate énorme, marbrée, avec des taches jaunes et rouges, Foie parsemé de foyers jaunes, caséeux. Ganglions mésentériques très développés. Assez nombreux tubercules dans les poumons.

La poule inoculée dans le péritoine le 18 octobre continue à se bien porter et ne maigrit point. On la sacrifie le 31 décembre. Pas de traces de tubercules ni dans le péritoine, ni dans le foie, ni sur l'intestin; la rate est très petite, saine. Les frottis de la rate et du foie ne décèlent la présence d'aucun bacille.

Les expériences qui viennent d'être relatées mettent en évidence, de la façon la plus nette, que la tuberculose des perroquets n'est pas la même que la tuberculose aviaire commune, celle des gallinacés, et qu'elle présente exactement l'ensemble des caractères de la tuberculose de l'homme. Les produits tuberculeux provenant du perroquet, inoculés sous la peau des cobayes, provoquèrent en effet des lésions tuberculeuses généralisées dans les divers organes (rate, foie, poumons), avec caséification consécutive, exactement comme le fait l'inoculation de produits de la tuberculose humaine ou des mammifères. La tuberculose aviaire, au contraire, ne provoque chez le cobaye qu'un abcès caséeux au point d'inoculation, avec adénopathie correspondante, hypertrophie de la rate, dissémination des bacilles dans les divers organes,

mais sans lésions tuberculeuses apparentes d'aucun viscère.

L'inoculation intra-péritonéale des produits tuberculeux du perroquet à des poules est demeurée sans aucun effet, ce qui est la règle pour la tuberculose humaine; au contraire on sait que l'inoculation intra-péritonéale du bacille aviaire chez la poule entraîne constamment l'amaigrissement rapide et la mort de l'animal; à l'autopsie, on trouve alors des lésions tuberculeuses du péritoine, de la rate et du foie.

On sait aussi que les produits aviaires peuvent être inoculés, en quantité très considérable, dans la circulation générale ou dans le péritoine des chiens, sans provoquer chez ces animaux de lésions appréciables. L'inoculation intra-veineuse des produits tuberculeux provenant d'un de nos perroquets a, au contraire, fait périr le chien de tuberculose miliaire confluente du poumon, comme l'aurait fait l'injection intraveineuse d'une culture de tuberculose humaine.

Ces faits expérimentaux montrent donc l'identité de la tuberculose des perroquets avec la tuberculose humaine; ils rendent bien plausible l'hypothèse que c'est par son contact avec l'homme et par des produits tuberculeux humains que le perroquet est infecté. Mais loin d'être un argument en faveur de l'identification des deux tuberculoses, humaine et aviaire, ces faits constituent au contraire une nouvelle preuve en faveur de leur distinction. Ils montrent que, même quand la tuberculose humaine parvient à s'implanter sur l'organisme d'un oiseau tel que le perroquet, elle ne contracte pas, par le fait de ce passage, les caractères de la tuberculose aviaire (des gallinacés). Elle diffère de celle-ci par des localisations et une marche spéciales; elle en diffère surtout par ce fait fondamental que le virus continue à garder toutes les particularités propres au virus de la tuberculose de l'homme ou des mammifères.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Les maladies microbiennes des animaux, par **MM. Nocard** et **Leclainche**, 1 vol. Masson, éditeur, Paris, 1896.

L'ouvrage de MM. Nocard et Leclainche est un recueil de monographies concernant tantôt des affections à microbes pathogènes déterminés, telles que le choléra des poules, le charbon, la tuberculose, la morve, — tantôt des affections dont le microbe demeure jusqu'à présent inconnu, mais dont la nature microbienne ne fait de doute pour personne, telles la péripneumonie, la fièvre aphteuse, la vaccine, la rage, etc.

Cet ouvrage n'est donc ni un traité de microbie vétérinaire, ni un traité de pathologie interne : c'est une série d'études de pathologie, dans chacune desquelles les auteurs envisagent tour à tour tout ce qui concerne l'étiologie, la séméiologie, l'anatomie pathologique, l'étude expérimentale et la prophylaxie.

Parmi les maladies étudiées dans cet ouvrage, nous citerons la fièvre aphteuse, dont la transmissibilité à l'homme est démontrée par de nombreux exemples : la transmission se fait par l'ingestion de lait provenant de vaches infectées, ou parfois par contagion directe chez les personnes qui sont en contact avec les animaux. Seule, la viande des animaux aphteux ne s'est jamais montrée insalubre.

MM. Nocard et Leclainche étudient longuement la vaccine (Horsepox et Cow-pox) ; et, tout en admettant qu'il s'agit là d'une infection très voisine de la variole, ne croient pourtant pas pouvoir identifier ces deux infections l'une à l'autre. Ces considérations théoriques sont suivies d'un chapitre intéressant sur la production du vaccin animal.

L'étude de la *tuberculose* constitue à juste titre le chapitre le plus important de l'ouvrage : la distinction des tuberculoses humaines et aviaires y est longuement traitée, peut-être néanmoins avec trop de

partialité en faveur de l'identité des tuberculoses, car les expériences de Koch, Straus et Gamaléia, Maffucci, ne permettent guère de souscrire à certaines affirmations de MM. Nocard et Leclainche. Il nous semble en effet bien difficile d'admettre, avec ces derniers auteurs, et après les expériences contradictoires d'expérimentateurs tels que Koch, Straus, et Maffucci, que « l'identité de la tuberculose des oiseaux avec celle des mammifères est admise par tous, et que l'infection est transmissible d'une espèce à toutes les autres », même en faisant des réserves sur les conditions plus ou moins expresses de l'infection pour chacune des espèces.

Le diagnostic sur l'animal vivant par les inoculations de tuberculine et l'étude de la transmission à l'homme sont traités dans ce chapitre avec d'autant plus d'autorité que l'on sait le rôle prépondérant joué par M. Nocard dans les recherches sur la prophylaxie de la contamination tuberculeuse.

L'étude de la *morve* n'est pas moins intéressante que celle de la tuberculose. Ici éclate l'importance du diagnostic précoce et rapide de l'infection ; ce résultat est atteint par la méthode de Straus, dont nous admettons sans réserves l'importance et la précision, non seulement lorsqu'il s'agit de produits purs, mais même lorsqu'il s'agit de produits impurs (pus, jetage), — toutes réserves faites sur les cas assez rares d'ailleurs où le cobaye inoculé meurt de septicémie. — En tous cas, il est fort naturel d'admettre avec MM. Nocard et Leclainche que le résultat de l'inoculation doit être contrôlé par la recherche du bacille dans l'exsudat de la gaine vaginale.

Le chapitre consacré à l'étude de la rage comprend non seulement la description symptomatique de l'infection, mais aussi un résumé fort intéressant des recherches sur le virus rabique, sur les variations expérimentales de la virulence, sur l'immunisation, et sur le traitement pastorien.

En résumé, l'ouvrage de MM. Nocard et Leclainche est non seulement, on le voit, indispensable au vétérinaire, mais aussi au bactériologiste et au médecin. Que les infections soient ou non communes à l'homme et aux animaux, toujours elles ont des caractères communs et l'étude des unes ne saurait être séparée de celle des autres. Aussi MM. Nocard et Leclainche ont-ils rendu le plus grand service aux médecins en leur apprenant, de la pathologie vétérinaire, tout ce qui peut étendre leurs connaissances et expliquer bien des points trop souvent ignorés de la pathologie générale et de l'hygiène publique.

E. Mosny.

Traité d'hygiène militaire, par **M. A. Laveran**, directeur du service de santé du 1er corps d'armée. 1 vol. in-8 de 895 pages. Paris, 1896, G. Masson, éditeur.

Bien que tous les chapitres du traité de M. Laveran aient un intérêt presque égal pour les hygiénistes, nous ne saurions ici les analyser tous. En se bornant à signaler au lecteur les parties de ce remarquable ouvrage, ayant trait à l'épidémiologie et à la prophylaxie des maladies infectieuses, il est facile de faire une ample moisson de faits intéressants.

Non seulement les médecins militaires, auxquels ce livre est spécialement destiné, mais aussi tous ceux qui s'intéressent à l'hygiène, liront cet ouvrage avec fruit.

L'auteur a du reste donné une place prépondérante à l'étude de la prophylaxie des maladies infectieuses, car « l'hygiène militaire doit avoir pour premier but de protéger le soldat contre les maladies que M. Brouardel a appelées si heureusement les maladies évitables ».

La variole figure en tête de ces maladies. M. Laveran montre que la pratique des revaccinations a fait tomber le chiffre annuel des décès de variole, pendant une année, de 98 en 1878, à 40 (1881), puis 15 (1883), 4 (1890), et enfin, en 1892, il n'y eut qu'un seul décès. Les statistiques de l'armée allemande, que l'on citait, il y a peu d'années, comme un exemple, sont tout au moins égalées.

Cet heureux résultat est dû à la revaccination systématique de tous les jeunes soldats, et même des hommes de la réserve ou de l'armée territoriale, dès leur arrivée au corps, ainsi qu'au renouvellement de l'opération chez les sujets réfractaires, pendant les quatre mois qui suivent le premier essai.

« La fièvre typhoïde, dit M. Laveran, principale cause de décès dans la plupart des armées européennes, n'est pas évitable au même degré que la variole; grâce à la connaissance que nous avons aujourd'hui de ses causes et de ses modes de propagation, nous pouvons cependant lui opposer des mesures prophylactiques d'une grande efficacité. » Aussi bien M. Laveran fait-il une étude détaillée de l'eau et de son analyse, ainsi que des procédés employés pour la purifier.

L'importance de la question de l'eau en hygiène militaire est en raison directe du nombre et de la gravité des maladies que peut invoquer l'usage d'une eau potable de mauvaise qualité. Parmi ces épidémies d'origine hydrique, la première place appartient sans contestation à la fièvre typhoïde et au choléra, et M. Laveran montre les heureux

résultats obtenus par la filtration des eaux. La substitution de l'eau de source à l'eau de rivière peut amener les mêmes résultats, et la morbidité typhoïdique, qui dans la garnison de Paris s'élevait en 1886-87 à 1 270 en moyenne, s'est abaissée à 282 en 1892; ce résultat est dû à la substitution de l'eau de source à l'eau de l'Ourcq ou de la Seine.

La dysenterie, la diarrhée, la fièvre bilieuse, la fièvre jaune reconnaissent souvent aussi une origine hydrique.

Des faits nombreux tendent à démontrer que l'infection palustre peut avoir lieu par l'eau aussi bien que par l'air, et M. Laveran montre par des exemples frappants l'influence de l'alimentation en eau potable sur l'éclosion du paludisme. La grande autorité de M. Laveran en tout ce qui concerne l'infection palustre et l'extrême importance de l'étiologie de cette maladie nous font un devoir de citer les exemples probants qu'il rapporte sur l'origine hydrique de cette infection. « Dans une même localité, dit-il, des individus vivant dans des conditions identiques, mais faisant usage pour la boisson d'eau de provenance différente, sont, les uns, atteints dans une forte proportion, les autres épargnés par les fièvres palustres. Dans les localités autrefois insalubres, il a suffi de mettre à la disposition des habitants une eau pure, à la place de l'eau stagnante qui servait primitivement à la boisson, pour voir les fièvres palustres disparaître. Les voyageurs qui parcourent des contrées très malsaines ont beaucoup de chances de se préserver des fièvres s'ils ne boivent que de l'eau bouillie ou filtré avec soin ; ceux qui ne prennent pas cette précaution sont atteints dans une très forte proportion. »

Ces considérations étiologiques sont suivies de l'exposé des divers procédés d'expertise de l'eau, de la description des méthodes d'analyse chimique et d'analyse bactériologique, et enfin d'un résumé des caractères d'une eau potable.

Comme conséquence de cette étude de l'eau potable et du rôle qu'elle joue dans l'étiologie des maladies infectieuses, M. Laveran consacre un chapitre intéressant à la description et à la critique des procédés employés pour purifier l'eau de boisson, et passe en revue les divers moyens de purification par la filtration les procédés chimiques et la stérilisation par la chaleur.

Ces chapitres sur les eaux d'alimentation occupent, on le voit, une large place dans le *Traité d'hygiène militaire* de M. Laveran. Ils sont suivis de chapitres non moins intéressants sur l'équipement, et surtout sur les casernes, les camps baraqués et les hôpitaux.

Les chapitres sur l'évacuation des vidanges et sur la désinfection doivent également être particulièrement signalés à l'attention du lecteur qui y trouvera exposés et décrits les plus récents perfectionnements du génie sanitaire.

En résumé, l'ouvrage de M. Laveran est indispensable à tout médecin

militaire soucieux de l'hygiène du soldat, en même temps qu'il constitue pour eux un recueil précieux de données scientifiques, exposées avec l'autorité incontestée de l'auteur, avec un ordre, une clarté parfaites.

Ils y trouveront les conseils indispensables à suivre lorsqu'ils auront à prendre une décision d'où pourra dépendre, dans bien des cas, l'amélioration des conditions hygiéniques d'une garnison. Cet ouvrage s'adresse presque aussi directement aux médecins civils, que ne peut à l'heure actuelle laisser indifférents l'hygiène de l'armée. Il est peu de traités didactiques d'hygiène où l'on puisse trouver des descriptions aussi claires, une discussion aussi documentée, une critique aussi pénétrante et aussi sûre.

R. W.

Le Gérant : G. Masson.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

SUR LA TUBERCULOSE DU RAT BLANC

Par M. le Dr **LEDOUX-LEBARD**
Chef du laboratoire de la clinique des Enfants malades.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

On sait depuis les expériences de Koch[1] que les rats blancs sont bien moins réceptifs pour la tuberculose que les lapins et les cobayes. Straus[2] a repris cette question et il expose dans son traité *Sur la tuberculose et son bacille* les résultats de ses expériences. Il en conclut que les rats blancs — de même d'ailleurs que les souris — présentent un degré notable de résistance à l'inoculation de la tuberculose humaine ou aviaire. Alors cependant que Koch paraît avoir constamment échoué dans ses tentatives d'infection, par inoculation sous-cutanée du rat, Straus a réussi assez fréquemment, par cette voie, à infecter ces animaux. Les rats bien portants en apparence, même au bout de quatre à cinq mois furent sacrifiés. « Ils présentaient, les uns, des lésions tuberculeuses macroscopiques, surtout dans les poumons ; les autres n'avaient pas de tuberculose apparente, mais les organes (rate, foie), contenaient des bacilles. Peut-être des lésions tuberculeuses visibles se seraient-elles produites ultérieurement, si on avait laissé vivre plus longtemps les

1. Koch, *Mitteil. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II.
2. Straus, *La Tuberculose et son bacille*, p. 380.

animaux. Il n'existe pas, pour le rat et les souris, d'effet sensiblement différent, selon que l'inoculation est faite avec le bacille des mammifères ou le bacille aviaire[1]. »

Nous avons étudié nous-même la tuberculose du rat, à une époque où nous ignorions les résultats obtenus par Straus, et nous avons fait les mêmes observations que cet auteur sur la lenteur d'évolution de la tuberculose du rat blanc, et sur la prédominance des lésions pulmonaires. D'une vingtaine de rats que nous avons inoculés dans le péritoine, soit une seule fois, soit à plusieurs reprises, à quelques jours ou à quelques semaines d'intervalle, avec de fortes doses de cultures de bacille tuberculeux humain, trois seulement sont morts, l'un six semaines, les deux autres trois mois après la première inoculation (ils avaient été inoculés deux fois dans le péritoine).

Les autres rats ont continué à se bien porter en apparence, et ont été sacrifiés au bout de quelques mois. Ils avaient des lésions tuberculeuses.

A l'autopsie de presque tous les rats, on observait que le péritoine était doublé d'une épaisse couche de graisse; le foie, la rate n'offraient aucune lésion apparente et on aurait pu supposer que ces rats étaient réfractaires à la tuberculose, si l'on n'avait examiné les poumons, qui présentaient une éruption de tubercules miliaires d'autant plus abondante que l'animal était sacrifié plus tardivement. On peut distinguer les trois formes anatomiques suivantes :

1° *Tuberculose miliaire du poumon.* — C'est la forme anatomique la plus constamment observée. Si l'on tue l'animal un mois après l'inoculation, les tubercules peuvent être si rares qu'il faut un examen attentif pour les découvrir. Chez les rats inoculés depuis plusieurs mois, ils forment à la surface des poumons un abondant semis de points blancs, indifféremments répartis à la base aussi bien qu'au sommet du poumon.

Au centre du parenchyme, les tubercules sont moins facilement reconnaissables. Mais les coupes microscopiques de l'organe montrent de nombreux tubercules élémentaires

1. Straus, *eod. loc.*, p. 389.

formés chacun d'un zone de nécrose entourée de cellules embryonnaires, et se groupant çà et là, en constituant, par leur confluence, des foyers plus étendus, visibles à l'œil nu. Nous n'avons pas observé de cellules géantes.

Les reins, le foie, la rate qui sont souvent hypertrophiés, ne présentent presque jamais de tubercules. Mais, ainsi que Straus l'a observé le premier, le foie et la rate sont fréquemment infiltrés de bacilles tuberculeux. Maniciatide[1] a trouvé, chez des rats inoculés avec le bacille tuberculeux humain depuis quarante à cinquante jours, des tubercules de la rate constitués par des amas de cellules épithélioïdes et d'autres présentant des cellules géantes sans dégénérescence, à noyaux vésiculeux, pâles, après coloration de la coupe à l'hématoxyline.

Les bacilles se colorent parfois très difficilement sur les coupes. Au point de vue de la coloration ultérieure, le montage des coupes dans la paraffine nous a paru inférieur au montage dans la celloïdine. Quel que soit le procédé employé, il peut arriver que tous ou presque tous les bacilles restent incolores après l'emploi du procédé d'Ehrlich. Cependant, ces bacilles qui résistent à la coloration, sont nombreux. On en reconnaît les traces dans les zones dégénérées où leurs débris affectent la forme de granulations noirâtres rangées en série linéaire ou légèrement incurvée. Lorsque ces granulations n'affectent pas cette disposition sériée, il est difficile de les distinguer des granulations d'une autre nature de celles qui remplissent les cellules dites à poussière, par exemple. Il y a des cas où l'on ne trouve, dans les coupes, que ces bacilles incolores, d'autres où il y a en même temps quelques bacilles colorés, souvent remarquables par leur grande minceur.

Le procédé de beaucoup le plus sûr et aussi le plus rapide pour étudier les bacilles tuberculeux du rat est celui des frottis sur lamelles avec les pièces fraîches et la coloration par la méthode d'Ehrlich ou de Ziehl. C'est surtout par ce procédé que nous avons observé les formes filamenteuses que nous décrivons plus loin.

1. Maniciatide, Étude sur la rate chez les enfants tuberculeux. *Rev. mens. des malad. de l'enfance*, février 1876.

2° *Infiltration tuberculeuse et sclérose pulmonaire.* — Nous avons rencontré une fois, chez le rat blanc, une forme de tuberculose bien différente de la précédente et très remarquable. Le rat avait été inoculé dans le péritoine, deux fois, à un mois d'intervalle, avec une culture de tuberculose humaine et avait été sacrifié au bout de six mois. Il était essoufflé, d'apparence cachectique et serait mort sans doute peu après. Les poumons étaient atteints d'une sclérose généralisée, ils avaient la consistance du tissu fibreux et résistaient, sans affaissement, à la pression de la pince ou des ciseaux.

Sur les coupes du poumon, on constatait une véritable infiltration de bacilles. Les cloisons des alvéoles étaient très épaissies et apparaissaient rouges à un faible grossissement, tant les bacilles teints par la fuchsine y étaient abondants. Les masses de bacilles infiltrant les parois alvéolaires formaient par place un tout continu, dessinant le réseau des alvéoles. Beaucoup de ces bacilles affectaient une forme filamenteuse. Nous y reviendrons plus loin.

Suivant la règle, le foie et la rate sans tubercules apparents contenaient des bacilles plus nombreux dans le dernier de ces organes et présentant aussi des formes filamenteuses et ramifiées.

3° *Abcès tuberculeux du foie.* — Nous avons observé une fois cette forme de tuberculose chez un rat qui avait subi deux inoculations péritonéales de culture du bacille humain à un mois d'intervalle, et qui mourut trois mois après la première inoculation.

L'abcès occupait le bord antérieur du foie, il était bilobé et chaque lobe avait la grosseur d'une petite noix. La tumeur était donc énorme, relativement au volume du foie et de l'animal lui-même. Cet abcès contenait des bacilles longs et ramifiés. Avec cela nombreux tubercules miliaires du poumon. Rate sans tubercules visibles.

Cette forme de tuberculose pourrait être réunie à la première, à cause des altérations pulmonaires. Nous l'avons décrite séparément afin de faire mieux ressortir l'importance de la lésion du foie.

DES FORMES FILAMENTEUSES ET RAMIFIÉES DU BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN CHEZ LE RAT TUBERCULISÉ

Dans leur mémoire sur la culture du bacille de la tuberculose, Nocard et Roux[1] disent avoir rencontré dans une culture âgée de plusieurs mois des formes renflées plus longues qu'à l'ordinaire. Quelques-unes d'entre elles présentent comme un bourgeon latéral branché presque à angle droit sur le tronc principal et terminé quelquefois par un renflement à son extrémité.

Metschnikoff[2] a étudié ces formes spéciales sur des cultures faites à 43°. Vingt jours après l'ensemencement et encore mieux au bout de trois mois on pouvait observer les formes ramifiées. Il a aussi trouvé des formes filamenteuses. du bacille tuberculeux dans la rate d'un moineau, dans les crachats. Klein[3], Maffucci[4], ont fait des observations analogues.

Les faits signalés par Metschnikoff se rapportaient sans doute au bacille aviaire qui seul se développe à 43° ; Fischel[5], Coppen Jones[6], Hayo Bruns[7] les ont retrouvés pour le bacille humain. Plusieurs savants ont donc pensé qu'on ne pouvait laisser au parasite de la tuberculose la place qu'il occupe dans le groupe des bacilles, mais qu'il fallait le ranger soit parmi les streptothrix, soit à côté d'autres champignons d'une organisation plus élevée. Cette diversité d'opinions suffit à montrer que la question est encore trop obscure pour être résolue et exige de nouvelles observations. Nous exposerons celle que nous avons pu faire sur le rat tuberculisé.

C'est dans les deux dernières formes de tuberculose du rat que nous avons décrites, et seulement dans ces deux

1. Nocard et Roux, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1887, p. 19.
2. Metschnikoff, *Virchow's Archiv*, Bd CXIII, 1888, p. 63.
3. Klein, Ein weiterer Beitrag zur Aetiologie der Diphterie. (*Centralbl. f. Bact.* 1890, Bd VII, p. 783). Zur Geschichte des Pleomorphismus des tuberculose-Erregers, *Ibid.*, 1890, Bd XII, p. 905.
4. Maffucci, Die Vogeltuberculose. (*Zeitschr. f. H.*, Bd XI, p. 472.)
5. Fischel, Ueber die Morphologie u. Biologie des Tuberculose-Erregers. Wien, Braumüller, 1893.
6. Coppen Jones, Ueber die Morphol. u. Syst. Stell. des Tuberc., etc. (*Centralbl. f. B.*, erst. Alt., Bd XXII, Nr. 1 et 2.)
7. Hayo Bruns, Ein Beitrag zur Pleomorphie des Tuberkelbacillen. *Centralbl. f. Bact.*, *Bd* XVII, n° 23, p. 817.

formes de la maladie, que nous avons trouvé le microbe tuberculeux sous l'aspect de filaments simples ou ramifiés.

Dans la forme la plus commune avec tuberculose miliaire du poumon, nous avons observé des bacilles tuberculeux présentant surtout des formes minces et longues, mais sans arriver à l'état de filaments et ne se bifurquant pas.

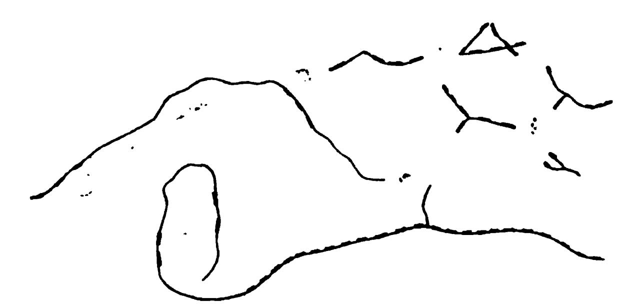


Fig. 1. — Bacilles et filaments tuberculeux dans le pus de l'abcès hépatique d'un rat et dans le poumon du même rat. $G^{rt} = \frac{1\,500}{1}$

Les filaments tuberculeux sont deux à quatre fois aussi longs que des bacilles normaux. Dans l'abcès hépatique que



Fig. 2. — Bacilles et filaments tuberculeux dans les frottis de la rate et du poumon d'un rat à poumons tuberculeux. $G^{rt} = \frac{1\,500}{1}$

nous avons décrit, il y avait à côté de filaments plus petits ou de bacilles, des filaments atteignant $50^{mm}/1000$ de long. Ces filaments sont colorés facilement par le procédé d'Ehrlich ou de

Ziehl appliqué, soit aux frottis, soit aux coupes. Nous avons dit quelle difficulté présente, au contraire, la coloration, dans les coupes, des bacilles tuberculeux, sous formes filamenteuses.

Les plus longs des filaments présentent souvent des zones alternantes de coloration intense et de faible coloration. Les ramifications se détachent du tronc sous des angles variables, assez souvent cet angle est droit. Les terminaisons des rameaux peuvent présenter des renflements. Les rameaux se réduisent quelquefois à de simples bourgeons en massue. Inutile d'insister davantage sur tous ces traits morphologiques qui s'accordent avec ce que d'autres observateurs ont déjà constaté dans les cultures de bacilles tuberculeux.

Nous ignorons les conditions qui, dans l'organisme du rat, causent cet allongement du bacille tuberculeux. C'est précisément chez les rats les plus atteints par la maladie et présentant les lésions les plus considérables que s'observent les filaments ramifiés, tandis que chez les autres rats atteints aussi, mais à un moindre degré, nous avons pu observer des bacilles longs, mais non des filaments. Cette dernière forme n'est donc point particulière aux rats qui résistent le mieux à la tuberculose.

Cette question du rapport qu'il y a entre la résistance de l'animal et la forme du bacille tuberculeux nous a conduit à inoculer le bacille tuberculeux humain à des animaux encore plus résistants que le rat blanc. Deux sansonnets d'un an ont reçu dans l'abdomen une dilution de bacille tuberculeux dans l'eau distillée. Ils ont été réinoculés de même un mois plus tard. Un des sansonnets est mort quelques jours après cette seconde inoculation avec de la congestion des poumons. Les coupes du poumon présentaient quelques zones de nécrose envahies de cellules embryonnaires, et dans ces foyers des bacilles gros et courts. L'un d'eux était ramifié en Y. L'autre sansonnet est mort six mois après l'inoculation sans lésions visibles.

Cette expérience, sans nous apprendre la cause de l'évolution filamenteuse du bacille, nous montre que du moins elle n'est pas attribuable au degré de résistance plus ou moins grand de l'animal.

Coppen Jones[1] attribue à l'action de l'air les formes ramifiées qu'il a rencontrées dans des cultures de tuberculose humaine sur agar glycériné et âgées de quelques semaines. Une action analogue et peut-être variable suivant les espèces pourrait s'exercer dans l'organisme par l'intermédiaire du sang. Mais l'opinion de Coppen Jones n'a pas encore l'appui de l'expérience. Nous avons aéré pendant un mois des cultures de tuberculose humaine ensemencées à la surface de bouillon de bœuf glycériné dans des ballons de Fernbach traversés constamment par un courant d'air. Les cultures ont poussé abondamment sans présenter d'autres formes que les formes habituelles du bacille tuberculeux. La même expérience répétée avec du bouillon de pomme de terre glycériné légèrement acide a donné des cultures à bacilles courts simulant des cocci.

On rencontre aussi très fréquemment dans les organes tuberculeux du rat les bacilles dits à « spores ». Tantôt ces spores sont petites et ne dépassent pas le diamètre du bacille, tantôt elles sont volumineuses et plus larges que le bacille lui-même. Ces grosses spores sont plus rares que les petites. Petites ou grosses spores se distinguent toujours par la coloration noirâtre qu'elles présentent, tandis que le reste du bacille est rouge (procédé d'Ehrlich). Cette formation des spores est très fréquente chez le rat tuberculisé, mais on l'observe aussi chez le cobaye.

PHAGOCYTOSE CHEZ LE RAT

Nous avons cherché à comparer les phénomènes de phagocytose chez le rat et chez le cobaye, à la suite de l'inoculation de bacilles tuberculeux humains. Nous avons appliqué, pour cela, le procédé de R. Pfeiffer consistant à ponctionner la région inoculée, à divers intervalles, avec une effilure de pipette et à retirer quelques gouttes de l'exsudat qu'on dépose sur une lamelle et qu'on examine par double coloration (fuchsine et bleu de méthylène). Nous n'avons pas constaté de différence sensible dans la réaction phagocytaire du rat et du cobaye.

1. Voy. Coppen Jones, *loc. cit.*

Dans une expérience, un rat et un cobaye avaient été inoculés sous la peau du ventre avec une dilution dans l'eau distillée de bacilles tuberculeux humains. Deux heures après l'inoculation, première prise d'exsudat. Chez le rat et chez le cobaye, il y a des bacilles englobés par les leucocytes, encore plus de bacilles libres.

Six heures après l'inoculation, nouvelle ponction suivie d'examen. Chez le rat et chez le cobaye la phagocytose est plus prononcée que deux heures après l'inoculation. Des masses bacillaires sont aussi entourées par des rangs serrés de leucocytes. D'autres bacilles sont libres.

Un nouvel examen comparatif, au bout de quatre jours, donne des résultats aussi peu différents que ceux qui précèdent pour le rat et le cobaye.

De plus, dès le troisième jour, on peut observer, dans les exsudats du rat et du cobaye, des bacilles à spores alors que la culture inoculée examinée au microscope ne contenait pas de bacilles sporulés.

Nous avons suivi de même, comparativement, les caractères de l'exsudat péritonéal, à la suite de l'inoculation de bacilles tuberculeux humains, dans le péritoine d'un cobaye et d'un rat. Chez l'un et l'autre de ces animaux la phagocytose était peu marquée au bout de deux heures; elle s'accusait nettement six heures après l'inoculation. Les bacilles englobés n'étaient pas altérés, tandis qu'autour d'eux les leucocytes présentaient une zone claire, non colorée par le bleu de méthylène. Il y avait toujours de nombreux bacilles libres et on en retrouvait encore les jours suivants.

Chez le rat, on observe en outre dans l'exsudat de très nombreuses « Mastzellen ». Les grosses cellules apparaissent dans les premières heures qui suivent l'inoculation, mais ne prennent point de part à la phagocytose.

ROLE DE L'ÉPIPLOON

Si l'on sacrifie des rats inoculés dans le péritoine, un, deux ou quelques jours après l'inoculation, on constate que l'épiploon est tuméfié et contient en plus ou moins grand nombre

des nodules tuberculeux à centre caséeux. Tandis qu'il est difficile, après plusieurs jours, de retrouver dans l'exsudat péritonéal les bacilles qu'on y a injectés en quantité innombrable, les frottis et surtout les coupes de l'épiploon nous montrent, pris dans les mailles de la séreuse rétractée, nombre de bacilles et surtout de parcelles de culture, dont les bacilles n'avaient pas été dissociés dans le liquide d'inoculation et qui sont bloqués par les leucocytes accumulés dans le réticulum épiploïque. Le grand épiploon paraît jouer ici le rôle d'un puissant organe de défense.

Chez le cobaye cette épiploïte tuberculeuse persiste souvent jusqu'à la mort, se traduisant par cet aspect bien connu de corde noueuse suivant la grande courbure de l'estomac; chez le rat au contraire, la tuberculose de l'épiploon n'est jamais aussi manifeste que peu après l'inoculation. Du moins n'avons-nous pas observé de tubercules épiploïques apparents à l'autopsie chez les rats sacrifiés au bout de trois à quatre mois, lorsque déjà les poumons sont remplis de tubercules miliaires.

La phagocytose vis-à-vis des bacilles isolés ou réunis en petits groupes, le blocus, par les leucocytes, des amas de bacilles, dans l'exsudat péritonéal ou sous-cutané, la prise dans les mailles de l'épiploon des masses bacillaires petites ou grosses, injectées dans le péritoine, tous ces phénomènes s'observent facilement chez le rat tuberculisé.

INOCULATION DE RATS ET DE COBAYES AVEC DES ORGANES DE RATS TUBERCULEUX

Nous avons inoculé des rats, dans le péritoine, avec des fragments de rate ou de poumons de rats tuberculeux. Sur 5 rats ainsi inoculés et sacrifiés au bout de cinq semaines à trois mois, 3 présentaient quelques granulations tuberculeuses du poumon, 2 n'avaient pas de lésion macroscopique. Après un premier passage par l'organisme du rat, le bacille tuberculeux ne subit pas de modification sensible de virulence pour le rat.

Cette virulence du bacille, après un passage par le rat,

ne paraît pas non plus modifiée à l'égard du cobaye; 9 cobayes inoculés sous la peau ou dans le péritoine avec des fragments broyés d'organes (foie, rate, pus d'abcès hépatique) de rats tuberculeux sont morts au bout de quinze jours à deux mois, avec des lésions tuberculeuses. C'est l'inoculation du poumon de rat tuberculeux qui causait la mort le plus rapidement, la rate du même animal était moins active. De deux cobayes inoculés dans le péritoine l'un avec un fragment de rate, l'autre avec un fragment de poumon de rat tuberculeux, le premier est mort en deux mois et demi, le second en dix-sept jours. Ce fait s'accorde bien avec ce que nous avons dit de la prédominance des lésions tuberculeuses du poumon chez le rat.

Les lésions constatées chez ces cobayes ainsi inoculés avec des organes tuberculeux de rat ressemblaient à celles que l'on observe chez ces animaux lorsqu'ils sont atteints de tuberculose à évolution lente : c'était l'hypertrophie du foie avec plaques jaunes de dégénérescence, l'hypertrophie énorme de la rate avec hémorrhagies, la tuberculose pulmonaire avec tubercules miliaires ou tubercules jaunes assez volumineux.

La tuberculose pulmonaire à tubercules visibles existait 7 fois sur 9. On l'observait même chez un cobaye mort au bout de dix-sept jours, alors qu'habituellement ces organes sont indemnes, surtout après si peu de temps, chez les cobayes inoculés avec des cultures.

Les tubercules de rat, à bacilles filamenteux, inoculés au rat ou au cobaye, ont reproduit des tuberculoses à bacilles vulgaires sans filaments.

En résumé, ce qui distingue la tuberculose du rat, c'est sa lente évolution, la prédominance des lésions pulmonaires sous la forme de tubercules miliaires, et, dans certains cas où la végétation des bacilles devient très active, la tendance qu'ils ont à s'allonger et à prendre la forme de filaments simples ou ramifiés. Le bacille modifié par un passage dans l'organisme du rat conserve toutefois sa virulence pour le cobaye qu'il tue en quelques semaines ou quelques mois.

II

VARIABILITÉ DANS LA FORME ET DANS LES CARACTÈRES DE CULTURE DU STREPTOCOQUE

Par M. G.-H. LEMOINE
Médecin-major de 1re classe, Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

Les travaux de Mironoff, de Roger et de Marmorek, en nous apportant une thérapeutique nouvelle et spécifique contre les infections streptococciennes, nous font attacher un intérêt d'autant plus considérable à la question encore débattue de l'identité ou de la non-identité des divers streptocoques décrits jusqu'à ce jour. Y a-t-il plusieurs espèces de streptocoques, reposant chacune sur un certain nombre de caractères bien définis, ou ces caractères différents ne sont-ils que l'expression variable d'un micro-organisme ?

Les caractères d'après lesquels on a cru pouvoir différencier diverses espèces de streptocoques reposent à la fois sur la morphologie de cet organisme et sur le résultat des cultures faites sur les divers milieux employés dans les laboratoires : bouillon, gélatine, agar, etc.

Aussi, avant d'exposer les recherches personnelles qu'il m'a été donné de faire depuis deux ans sur la nature de streptocoques d'origine différente, dois-je passer rapidement en revue les caractères regardés comme différentiels par les observateurs qui ont conclu à la diversité des espèces.

Parmi ces caractères, il en est qui semblent plus impor-

tants les uns que les autres. La morphologie ne saurait nous arrêter longtemps, étant donné la variabilité des formes observées par tous les bactériologistes dans une même espèce microbienne. Parmi les milieux de cultures employés pour déceler des caractères différentiels, il en est dans lesquels le développement du streptocoque se produit en faisant subir à ce milieu des modifications peu ou très appréciables ; il en est d'autres dans lesquels certains streptocoques semblent ne pas se développer du tout et c'est surtout dans ce dernier cas qu'on a conclu à la non-identité, regardant cette absence de développement comme un caractère précis.

De plus, tous les auteurs ont choisi comme point de comparaison le streptocoque de l'érysipèle ou pyogène, puisque, du moins, ces espèces, regardées comme distinctes pendant un certain temps, sont aujourd'hui confondues après les travaux de Widal sur ce sujet.

Au point de vue de la morphologie, Behring et Lingelsheim[1] avaient reconnu deux espèces de streptocoque, l'un court, l'autre long, et avaient attribué à chacun de ceux-ci des caractères de culture et de virulence différents. Puis, on a décrit des streptocoques à grains inégaux (Bourges et Wurtz[2], D'Espine et Marignac[3]); conglomérés (Kurth) ; à grains dont le grand axe est perpendiculaire à la direction de la chaîne (Marot)[4]; grains renflés, lancéolés, chaînettes à crosses terminales (Babes et Proca)[5]. Certains auteurs ont trouvé une espèce qui se décolorait par le Gram[6] (Barbier, Etienne[7]).

L'aspect des *cultures* sur bouillon, sur agar et sur gélatine a offert des variations que je relève rapidement.

Sur bouillon, on a observé surtout deux modes de culture. Celui-ci, au bout d'un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°, reste clair, présentant des grains flottants dans le liquide, d'autres accolés à la paroi et un léger dépôt gra-

1. Lingelsheim, *Zeitsch. f. Hyg.*, 1891, p. 2.
2. Bourges et Wurtz, *Arch. de méd. expér.*, 1890, p. 354.
3. D'Espine et Marignac, *Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 458.
4. Marot, *Société de biologie*, 1892.
5. Babes et Proca, *Annales de Roumanie*, 1895.
6. Barbier, *Arch. de méd. expér.*, 1892.
7. Etienne, *Arch. de méd. expér.*, 1895.

nuleux. C'est là le type de culture du streptocoque de l'érysipèle. Dans ce bouillon clair, certains streptocoques, au lieu de déterminer un léger dépôt granuleux, font apparaître un dépôt muqueux, visqueux (Barbier), mucoso-filamenteux, mucoso-granuleux, ou des flocons sous forme de blocs blanchâtres; enfin ce dépôt, au lieu d'être peu abondant, a été trouvé très abondant, (Marot[1], Pasquale[2]). D'autres fois, le bouillon, au lieu d'être clair, louchit plus ou moins fortement, dès le lendemain de l'ensemencement, ou plusieurs jours après, ayant un dépôt floconneux au fond (Doleris et Bourges[3]), ou n'en ayant pas (Meunier[4]).

Quant à la *culture sur gélatine*, les uns se présentent sous forme de colonies fines, transparentes, ou bien légèrement opalescentes, ne liquéfiant pas. D'autres liquéfient légèrement. Miquel en a trouvé une espèce dans les eaux; d'autres enfin ne se développeraient pas sur ce milieu.

Sur agar, le streptocoque de l'érysipèle forme des colonies punctiformes, transparentes, devenant légèrement opalines à mesure que la culture vieillit. M. Veillon indique comme caractère distinctif du streptocoque salivaire un aspect opalin et bleuté que n'aurait pas le streptocoque pyogène.

Meunier a observé des colonies blanc grisâtre; Barbier, Legrand, des colonies plus épaisses au centre qu'à la périphérie, atteignant souvent la grosseur d'une lentille. Enfin, on en a trouvé qui donnaient des colonies légèrement colorées en jaune (Pasquale, Hartmann).

Mais ce sont les caractères tirés de la *culture sur pomme de terre* et *dans le lait* qui ont attiré surtout l'attention de certains observateurs, et ont fait différencier des espèces donnant ou non des cultures sur pomme de terre, coagulant le lait ou ne le coagulant pas. Partant de cette donnée que le streptocoque de l'érysipèle ne cultive pas sur pomme de terre et ne coagule pas le lait, on s'est cru autorisé à distinguer

1. Marot, *loc. cit.*
2. Pasquale, *Giornale medico*, 1893, p. 638.
3. Doleris et Bourges, *Société de biologie*, 1893, p. 1851.
4. Meunier, *Arch. générales*, 1894, p. 598.

comme espèces différentes les streptocoques qui donnent une culture apparente et ceux qui coagulent le lait. C'est ainsi que Veillon, se reposant sur ce fait de l'apparition de culture sur pomme de terre, fait une espèce à part du streptocoque salivaire. V. Lingelsheim avait trouvé le même caractère pour ce dernier micro-organisme, D'Espine et Marignac pour un streptocoque retiré du sang d'un scarlatineux, Marot, pour un streptocoque retiré du pus d'un phlegmon de la cuisse, Doleris et Bourges pour cet organisme retiré du pus d'un abcès pelvien. Il en est de même pour les streptocoques de Barbier, Marot, Étienne, Cassedebat[1].

Quant à la coagulation du lait, D'Espine et Marignac, rappelant les résultats analogues observés par Klein dans ses recherches sur les ulcères du pis des vaches de Hendon, font de ce caractère un signe distinctif du streptocoque trouvé chez les scarlatineux.

Remarquons toutefois que Barbier a trouvé cette même espèce dans une angine pseudo-membraneuse non scarlatineuse, ce qui enlève déjà au streptocoque trouvé dans la scarlatine par D'Espine et Marignac le caractère spécial que ces auteurs lui avaient assigné.

Comme les divers types étudiés jusqu'ici avaient été constamment comparés au streptocoque pyogène, il importait avant tout de rechercher si le streptocoque de l'érysipèle ne pourrait pas lui aussi présenter des caractères analogues, et subir des variations dans ses modes de culture. Il importait aussi de s'adresser tout d'abord à ceux de ces milieux où on avait cru pouvoir saisir des caractères différentiels, et de se limiter par conséquent à un certain nombre de ces milieux. On devait, d'autre part, prendre des types comparables comme origine à ceux étudiés jusqu'alors. C'est en nous conformant à ces données que nous avons examiné 42 streptocoques d'origine diverse et qui se répartissent ainsi :

Érysipèle de la face : 8 cas; angines pseudo-membraneuses, 7; angines scarlatineuses, 10; angines simples, 3; hypertrophie des amygdales, 1; angine diphtéritique, 1; salive, 1;

1. Cassedebat, *Lyon médical*, 31 mars 1895.

broncho-pneumonie, 1 ; sang d'un scarlatineux, 1 ; érysipèle de l'oreille chez un lapin, [1] ; abcès de l'oreille chez un lapin inoculé avec un streptocoque provenant d'une angine, 1 ; furoncle ulcéré, 1 ; pus provenant d'un abcès parotidien chez un scarlatineux, 1 ; pus de pleurésie survenue dans le cours d'une scarlatine, 1 ; fièvre puerpérale, 1 ; ostéomyélite, 1 (ces deux derniers types nous ont été donnés par M. Marmorek) ; ulcère vaccinal, 1 ; pulpe vaccinale glycérinée, 1.

Tous ces streptocoques ont été ensemencés sur bouillon, gélatine, agar, pomme de terre et lait teinté avec une teinture de tournesol.

L'analyse de chacun de ces cas en particulier serait d'une exposition trop longue, et d'ailleurs, elle ne présenterait aucune utilité, l'identité de plusieurs de ces streptocoques étant déjà admise par tous les auteurs. L'intérêt de ces recherches exposées déjà brièvement à la Société de biologie [1] réside surtout dans les variations morphologiques et de culture du streptocoque de l'érysipèle, permettant par là même d'assimiler à lui les autres variétés décrites comme des espèces différentes. Il réside aussi dans quelques particularités relevées dans les caractères de streptocoques d'autre origine, et qui rapprochent ceux-ci du streptocoque pyogène.

Au point de vue de la forme et des rapports qui existent entre cette forme et, d'une part, la virulence du streptocoque, d'autre part les modes de culture, surtout dans le bouillon, nos recherches ne nous ont conduit à rien de bien déterminé, et ce n'est certainement pas sur ce caractère qu'on peut se reposer pour admettre des espèces différentes.

D'une façon générale, les divers streptocoques, quelle que soit leur provenance, ont présenté pour un même échantillon des formes fort variables, tant dans la longueur des chaînettes que dans la constitution des éléments de cette chaîne. M. Arloing [2], qui a insisté sur cette variabilité, a décrit même une forme bacillaire, qui pourrait récupérer la forme micrococcique.

1. G.-H. Lemoine, *Société de biologie*, décembre 1895.
2. Truchot, *Soc. méd. de Lyon*, 84, et Ahmed Vasfi, Th. Lyon, 95.

N°s d'ordre.	PROVENANCE.	BOUILLON.	AGAR.	GÉLATINE.	POMME DE TERRE.	LAIT.	SÉRUM SOLIDE.	FORMES.
1	Érysipèle de la face.	Clair avec grains fins. Clair avec gros blocs blancs. Louche avec dépôt muqueux. Clair avec grains fins.	Gouttes claires devenant opalescentes par le vieillissement. Même caractère au bout d'un an.	Gouttes claires pas liq. Même caractère pend. 1 an.	Grains de semoule au bout de 15 jours. Ne donne plus culture au bout de 10 mois.	Bleu.	Gouttes claires.	Courtes chainettes à grains égaux. Sur pomme, chainettes à grains inégaux.
2	Erysipèle de la face.	Louche avec gros blocs blancs. Clair avec grains fins.	Gouttes opalines. Gouttes claires.	Id.	Id. Ne donne plus culture au bout de 8 mois.	Rose en 24 h.	Id.	Courtes chainettes à grains inégaux, puis longues chainettes à grains inég. Grains allongés en cocco-bacilles.
3	Erysipèle de la face.	Clair avec grains fins. Clair avec blocs. Louche avec grains fins.	Gouttes claires devenant opalescentes avec centre plus épais.	Id.	Pas de culture.	Id.	»	Courtes chainettes à grains égaux, puis longues chainettes avec quelques grains inégaux.
4	Erysipèle de la face.	Clair avec grains fins. Id.	Id.	Id.	Id.	Bleu.	»	Comme n° 3.
5	Erysipèle de la face.	Clair avec grains fins.	Id.	Id.	Id.	Id.	»	Comme n° 4.
6	Erysipèle de la face.	Louche. — Comme n° 2.	Id.	Id.	Grains de semoule. Pas conservé.	Rose.	Gouttes claires.	Comme n° 2. A fait voir des courtes chainettes à grains égaux dans le prem. passage par l'organisme du lapin.
7	Erysipèle de la face.	Comme n° 4.	Id.	Id.	Pas de culture.	Bleu.	»	Comme n° 3.
8	Erysipèle de la face.	Comme n° 4.	Id.	Id.	Id.	Id.	Gouttes claires.	Comme n° 4.

D'une façon générale, les formes à éléments arrondis et réguliers se présentent dans des cultures jeunes, tandis qu'on saisit dans de vieilles cultures des déformations de toutes sortes portant sur des grains faisant partie d'une même chaînette; ces déformations consistent en augmentation du volume des grains, en leur allongement sous forme de coccobacilles. Parfois des grains manquent et on voit les deux bouts de la chaînette réunis par une petite traînée amorphe qui n'a pas pris, ou n'a pris que légèrement la coloration. D'autres fois, mais plus rarement, le plus grand diamètre est perpendiculaire à l'axe de la chaîne. Certains échantillons ne présentent que quelques grains déformés; d'autres, au contraire, sont constitués presque uniquement par ces derniers. Dans tous nos échantillons et dans une même série, nous avons pu constater ces déformations à un moment donné, avec des différences cependant de plus ou de moins. C'est ainsi que, d'une façon générale, le streptocoque de l'érysipèle n'a jamais présenté que des déformations partielles, et après de nombreux passages dans les milieux de culture, tandis que celui provenant des angines présentait ces déformations en grand nombre dès la première culture. Mais ceux-ci pouvaient récupérer la forme régulière, après passage par l'organisme du lapin, par exemple (deux fois). On retrouvait dans le sang de l'oreille ponctionnée une forme régulière, courte, absolument semblable à celle du streptocoque pyogène ; le résultat n'a pu être obtenu dans les milieux de culture.

Quant à la virulence relative des streptocoques courts et longs, les résultats obtenus n'autorisent pas une semblable manière de voir. Deux types provenant de cas d'érysipèles différents, ensemencés le même jour, dont l'un était à longues chaînettes et l'autre court, n'ont produit en injection sous-cutanée, dans l'oreille d'un lapin, qu'une rougeur peu marquée[1]. La même expérience a été faite avec un streptocoque court provenant d'un ulcère vaccinal et un streptocoque long provenant d'une angine : tous deux ont produit un érysipèle

1. Marmorek, *Ann. Inst., Pasteur*, 1895, p. 593.

typique de l'oreille du lapin; l'animal inoculé avec le streptocoque long eut ultérieurement un petit abcès.

Lingelsheim pensait que le streptocoque court troublait le bouillon, tandis que le streptocoque long ne le troublait pas. Ces cultures dans le bouillon sont excessivement variables, et on peut dire d'une façon générale que le bouillon est favorable au développement des chaînettes. Quant au trouble produit dans le bouillon, il peut être obtenu avec une espèce qui d'abord ne le troublait pas, et inversement comme l'ont déjà constaté Marmorek[1], Babes et Proca. Il suffit souvent d'un ensemencement dans un nouveau bouillon fraîchement fait pour obtenir un trouble ou au contraire pour le voir disparaître. Il en est de même après passage par l'organisme animal. L'aspect du dépôt sur lequel Pasquale a insisté est également très variable. Le streptocoque d'érysipèle n° 1, que j'ai conservé pendant près d'un an, m'a donné tous les aspects décrits, après avoir présenté le dépôt pulvérulent typique aux premiers ensemencements. Il en a été de même pour les streptocoques de l'érysipèle 3, 4, 5, 7 et 8. Les streptocoques 2 et 6 ont donné d'emblée un bouillon louche avec dépôt floconneux.

La culture sur gélatine a été uniformément la même pour tous les streptocoques. Jamais la gélatine n'a présenté trace de liquéfaction.

Sur agar, tous les streptocoques ensemencés ont produit à un moment donné les colonies transparentes typiques du streptocoque de l'érysipèle. Mais tandis que la plupart (7) de ceux retirés des plaques érysipélateuses ont cultivé immédiatement de cette façon, il n'en a pas été de même de tous les autres. Le streptocoque (2) de l'érysipèle, et ceux retirés du pus de la broncho-pneumonie, de l'abcès de l'oreille du lapin, de l'ulcère vaccinal, du furoncle ulcéré ont donné immédiatement des colonies opalines, bleutées, plus volumineuses, devenant blanchâtres à mesure que vieillissait la culture, et prenant l'aspect de colonies ombiliquées, présentant un centre punctiforme plus épais que la périphérie. Au second

1. Marmorek, *Ann. Inst. Pasteur*, 1895.

ensemencement, la plupart du temps, on obtenait les colonies transparentes de la série de l'érysipèle. Au bout de trois ou quatre passages pour les autres.

Pour les streptocoques des angines, de la salive, le plus souvent c'est le type érysipèle qui a été trouvé.

Le streptocoque provenant de la pulpe vaccinale glycérinée a produit une colonie légèrement jaune, large, épaisse, qui, réensemencée, a donné des colonies typiques transparentes.

La *culture sur pomme de terre* est celle qui présente le plus d'intérêt en raison de la différenciation des espèces qu'on a voulu baser sur ce caractère. Ici, la facon de se comporter du streptocoque de l'érysipèle devait être recherchée avant tout.

Les types 1 et 2 sur lesquels nous avons expérimenté pendant près de dix mois, doivent être, de notre part, l'objet d'une mention toute spéciale. Tous deux, dès le premier ensemencement, se sont développés sur pomme de terre d'une façon très nette. Au bout de huit jours, on put apercevoir à la surface comme un semis blanchâtre de petits grains de semoule, bien isolés les uns des autres, secs, et s'énucléant facilement. C'est sur ce milieu que les chaînettes courtes de ces streptocoques présentaient des grains déformés ; on pouvait constater en même temps leur disposition en amas isolés. Elles reprenaient leurs formes primitives si on venait à les reporter dans du bouillon. Ces streptocoques furent dès le début ensemencés chacun dans un demi-litre de bouillon et, chaque mois, un prélèvement était fait pour ensemencer divers milieux et principalement la pomme de terre. Pendant les quatre premiers mois, on vit se développer les mêmes colonies, avec la même abondance, puis celles-ci devinrent moins denses et dans le cours du sixième mois pour l'un, du dixième pour l'autre, on constata l'absence complète de culture. Ce fait prouve que le streptocoque de l'érysipèle peut se développer sur pomme de terre, mais que ce développement est un caractère inconstant qui peut être dès le début ou disparaître à la suite d'un séjour prolongé dans un milieu de culture où il perd peu à peu sa vitalité.

Cette constatation faite, le caractère distinctif des autres

streptocoques se développant sur pomme de terre disparaît.

Un grand nombre de streptocoques dans les angines (11), dans le pus (1), dans un furoncle ulcéré (1), ont donné des colonies identiques, mais à des époques différentes ; ce n'est parfois qu'au bout de quinze jours qu'on distinguait des colonies.

Dans le lait encore, les résultats ont été fort variables et les cultures se sont présentées sous quatre aspects différents, Ou bien le lait restait alcalin, ou bien il se neutralisait et reprenait sa couleur blanche, ou bien il s'acidifiait, prenant une teinte rose, ou il se coagulait. Ici, pour l'érysipèle, nous n'avons pas observé de transformations ; c'est-à-dire que pour un type donné, la réaction vis-à-vis du lait a toujours été la même. C'est ainsi que les nos 1, 4, 5, 7 et 8 n'ont jamais fait subir un changement quelconque à ce milieu. Le lait est toujours resté coloré en bleu. Il n'en a pas été de même des nos 2, 3 et 6 qui, constamment, ont produit une acidification du lait en vingt-quatre heures. Aucun des 8 streptocoques de l'érysipèle n'a coagulé le lait. Il n'en a pas été de même des autres streptocoques, qui tous ont acidifié le lait. Quelques-uns seulement l'ont coagulé, mais au bout d'un temps fort variable. Il a fallu attendre parfois un mois pour voir la coagulation se produire. Il n'existe donc encore ici que des différences de plus et de moins.

Enfin, il nous reste à relater deux faits qui sont restés isolés dans le cours de nos recherches, mais qui n'en ont pas moins une signification importante. Un streptocoque retiré d'une angine pseudo-membraneuse s'est décoloré après le Gram lors de l'examen direct de l'exsudat. En culture sur bouillon, il résistait à la décoloration. Un autre, provenant également d'une angine pseudo-membraneuse et se colorant bien par le Gram dans l'exsudat, a vu disparaître sa propriété de retenir la matière colorante après un passage dans le bouillon et un séjour de huit jours dans ce milieu. Réensemencé sur agar, il avait récupéré ses propriétés primitives, et cela, en faisant usage des mêmes matières colorantes, du même liquide de Gram et opérant d'une façon absolument identique.

Ces recherches nous conduisent donc à regarder comme

appartenant à une même espèce les streptocoques d'origine diverse que nous avons étudiés. Elles nous font voir que le streptocoque peut présenter dans nos divers milieux de culture des modifications dans ses formes, dans ses réactions chimiques et biologiques, sans qu'on puisse en tirer la notion d'espèces différentes. Le streptocoque de l'érysipèle, notamment choisi comme terme de comparaison par tous les observateurs est susceptible lui-même de subir ces modifications; nous avons vu qu'en outre, il peut donner des cultures sur pomme de terre et acidifier le lait. Si nos milieux de culture encore si peu variés peuvent ainsi modifier la vitalité du streptocoque, n'est-il pas permis de penser que l'organisme dont la composition est si complexe, puisse, lui aussi, faire subir au streptocoque des modifications multiples. Eguet[1], ajoutant à un milieu de culture 1 à 2 p. 100 de sucre a obtenu ensuite des cultures d'aspect microscopique complètement différent, et cet observateur se demande si les différents tissus dont se compose le corps humain ne possèdent pas ces mêmes propriétés.

Nous avons remarqué de même que le streptocoque retiré, par exemple, du pus donnait presque toujours à la première culture sur agar des colonies blanchâtres, relativement larges, qui ne ressemblaient aucunement aux colonies typiques de l'érysipélocoque, mais si on en réensemençait ces colonies après un passage dans le bouillon, on obtenait sur agar les petites colonies fines, transparentes regardées comme caractéristiques des cultures du streptocoque.

Retiré des fausses membranes pharyngées ou du sang des plaques érysipélateuses, le streptocoque, à l'examen direct, se présente rarement sous forme de chaînettes; dans les frottis de fausses membranes surtout ou de mucus amygdalien, presque toujours on observe des diplocoques non capsulés alors que l'ensemencement de ces mêmes éléments donne sur agar et sur bouillon des colonies *pures* et typiques de streptocoque dont le nombre des éléments est essentiellement variable pour une même série.

1. Eguet, *Annales suisses des sciences médicales*, 895.

Cette étude, poursuivie sur 42 échantillons de streptocoques d'origines diverses, dont 8 ont été retirés de plaques érysipélateuses, nous conduisent donc à penser que dans tous ces cas, nous avons eu affaire *à une même espèce microbienne*. De plus, comparant les résultats de nos recherches à ceux publiés jusqu'à ce jour, il nous est permis de croire que les caractères différentiels relevés par certains auteurs ne sont que l'effet d'une variabilité extrême *d'un même organisme*, dans ses façons de réagir vis-à-vis des agents de coloration, ou des milieux artificiels sur lesquels ils sont cultivés. Cette variabilité enfin ne semble pas seulement le fait de la constitution de ces milieux de culture, mais encore elle semble être le résultat de modifications subies au sein même de l'organisme.

III

SPLÉNOMÉGALIE PRIMITIVE
ÉPITHÉLIOMA PRIMITIF DE LA RATE

PAR MM.

Raymond PICOU et **Félix RAMOND**

Aide d'anatomie à la Faculté de médecine. Interne des hôpitaux.
Interne des hôpitaux.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. CHAUFFARD)

PLANCHE IV

Sous le nom de splénomégalie primitive, on a décrit une foule d'affections des plus variées; l'une d'elles, la plus intéressante, est connue sous le nom de maladie de Gaucher ou d'*épithélioma primitif de la rate* [1]. Elle doit être excessivement rare; car, après de longues et patientes recherches dans la bibliographie médicale tant française qu'étrangère, il nous a été absolument impossible de découvrir un cas semblable à celui publié par cet auteur. Nous avons bien connaissance d'une thèse de doctorat de la Faculté de médecine de Lyon [2], portant le même titre que celle de Gaucher; mais les faits qui s'y trouvent relatés ne répondent nullement à la description clinique et anatomo-pathologique tracée de main de maître par M. Gaucher. L'observation qu'il a publiée dans sa thèse est donc l'unique fait de ce genre; et, si nous appelons de nouveau l'attention sur ce sujet, c'est qu'il nous a été donné tout récemment d'observer à l'hôpital Cochin, dans le service de notre maître M. Bouilly, un cas absolument semblable.

La maladie de Gaucher présente un type clinique parfaitement défini, dont nous allons esquisser à grands traits les principaux caractères. Cette affection débute d'une manière

1. GAUCHER, *Th. doct.*, Paris, 1682.
2. VÉRITÉ, *Th. doct.*, Lyon, 1892.

insidieuse par l'*hypertrophie de la rate*, hypertrophie qui ne tarde pas à donner lieu à une douleur sourde dans la région de l'hypochondre gauche. Cette hypertrophie s'accompagne d'une *augmentation de volume du foie;* et bientôt, l'on voit cet organe remplir avec la rate, dont le volume reste toujours proportionnellement plus grand, presque toute la cavité abdominale. L'abdomen présente alors un développement uniforme et assez régulier, très considérable. Ce gonflement du ventre peut même augmenter encore, quand sous l'influence d'une chute ou d'une marche prolongée, la rate, dont le pédicule se prête si facilement à l'élongation, se déplace vers les régions inférieures de l'abdomen. Pendant toute la durée de la maladie, on reconnaît que cette augmentation de volume du ventre est due à l'hypertrophie seule de la rate et du foie, faciles à sentir par la percussion et la palpation; car, *à aucune période, la cavité péritonéale ne contient le moindre épanchement ascitique.*

La palpation permet aussi de constater que l'*hypertrophie de la rate est régulière, totale et uniforme.*

Les symptômes fonctionnels ont également leur importance. C'est d'abord la *douleur* sourde et peu marquée au début, mais augmentant d'intensité avec les progrès de la maladie; elle se manifeste sous forme de crises déterminées par la marche, la fatigue, revenant à intervalles irréguliers, et laissant au malade des intervalles de repos sans la moindre trace de souffrances.

Ce sont d'autre part des *troubles de compression* dus à la présence d'une masse volumineuse dans l'abdomen, troubles qui se traduisent par des phénomènes dyspeptiques tels qu'inappétence, accès gastralgiques, constipation, etc., ou des phénomènes dyspnéiques, des troubles cardiaques, de la dysurie avec besoins fréquents d'uriner, de l'œdème des jambes, des crampes dans les membres inférieurs, etc.

Mais parmi les symptômes propres de l'affection splénique, il faut au premier plan placer les hémorrhagies : les plus précoces et les plus persistantes sont les épistaxis. Plus tard, apparaissent les hémorrhagies cutanées, taches purpuriques ou ecchymotiques aux jambes; ces taches persistent long-

temps et se résorbent en donnant lieu à de vives démangeaisons qu'on n'observe dans aucune autre forme de purpura ; à la face, ce purpura se présente sous la forme d'un pointillé très fin plus ou moins confluent. En même temps, les gencives se ramollissent et deviennent fongueuses comme dans le scorbut, saignant avec la plus grande facilité, rendant la mastication douloureuse et difficile, et compromettant par là la nutrition générale du sujet.

Il existe un autre symptôme, mais tout à fait secondaire, inconstant ou variable dans le cours de la maladie : c'est l'ictère, lié à l'hypertrophie de la glande hépatique. Cet ictère n'est souvent que passager, et parfois, très peu accentué, ne se manifeste que par une teinte jaune pâle subictérique des conjonctives. Au bout d'un certain temps, les phénomènes de cachexie finissent par dominer la scène. Alors la diarrhée remplace la constipation, l'amaigrissement fait des progrès extrêmes, la figure est ridée, la peau prend une teinte grisâtre.

Enfin, il existe encore des symptômes qu'on pourrait appeler négatifs et auxquels Gaucher attache la plus grande importance. Ces symptômes capitaux sont *l'absence complète d'hypertrophie ganglionnaire*, dans toutes les régions accessibles à l'exploration clinique, et *l'anémie globulaire sans leucémie*. A aucune période de la maladie il n'y a d'augmentation des globules blancs, bien que le nombre des globules rouges soit diminué. Le sang ne renferme *jamais de granulations pigmentaires*. La fièvre, quand elle fait son apparition, ne revêt point le caractère intermittent, et est due ordinairement à quelque complication.

La durée de la maladie est très longue ; il est vraisemblable qu'elle dépend plutôt d'une complication pouvant entraîner la mort que de la maladie elle-même.

Tout cet ensemble symptomatique se trouve lié à des lésions dont les gros caractères anatomiques consistent principalement dans l'hypertrophie de la rate et du foie. L'hypertrophie de la rate atteint des proportions considérables. Dans le cas de Gaucher, les dimensions de cet organe étaient triplées, et son poids et son volume égalaient presque vingt-sept fois le poids et le volume d'une rate normale. La forme géné-

rale de l'organe est conservée ; et sa surface lisse, unie, régulière, ne présente aucune bosselure. La couleur est violacée, plus pâle qu'à l'état normal. A la superficie, on voit quelques infarctus blanchâtres semblables à ceux qu'on observe dans toutes les rates hypertrophiées. Le parenchyme splénique, dans sa totalité, est induré, sclérosé, de consistance uniforme dans toutes ses parties. On peut le couper en tranches minces très résistantes; il n'y a pas de boue splénique.

En examinant à l'œil nu, une coupe de rate à l'état frais, on voit que sa coloration violet pâle est coupée dans tous les sens par des stries blanchâtres entre-croisées, qui la subdivisent en une foule de petits lobules. Ce sont les travées épaissies du réticulum normal.

Le foie, hypertrophié, dur et scléreux, mais partout lisse, présente à l'examen microscopique des lésions de cirrhose diffuse, cirrhose interstitielle péri et intralobulaire qui laisse entièrement intactes les cellules hépatiques.

Les ganglions lymphatiques ne paraissent nulle part altérés. En somme, comme on le voit, il s'agit d'une lésion portant d'emblée sur l'ensemble de la rate et secondairement, sur l'ensemble du foie.

La rate présente des lésions histologiques du plus haut intérêt. Sur les coupes de cet organe, on voit, à un faible grossissement, que tous ou presque tous les éléments nucléaires de la rate sont remplacés par des *cellules épithéliales très nettes munies d'un noyau* et que ces cellules épithéliales forment des groupes distincts renfermés dans des alvéoles. Les parois de ces alvéoles sont constituées par des travées ou trabécules de tissu conjonctif faciles à mettre en évidence par la méthode du pinceau. On voit alors qu'elles sont, pour la plupart, assez délicates, formées de fibres conjonctives fines, mêlées d'une certaine quantité de noyaux embryonnaires. Quelques-unes cependant s'épaississent en certains endroits, deviennent scléreuses, renfermant encore des vaisseaux. Ce cloisonnement de l'organe ne diffère de l'état normal que par l'hyperplasie des travées conjonctives.

Les loges limitées par ces travées, ovalaires ou arrondies, mesurent de 288 à 90 μ. Les cellules qu'elles renferment

sont de volumineuses cellules épithéliales, irrégulièrement sphéroïdales, cubiques ou polyédriques, à noyau tantôt central, tantôt périphérique. Les noyaux prennent la même coloration que les éléments embryonnaires de la trame conjonctive. Les cellules mesurent de 16 à 36 μ; elles ont généralement un diamètre moyen de 24 μ. Leurs noyaux mesurent de 4 à 8 μ, comme les éléments normaux de la rate. Leur protoplasma homogène, assez opaque et uniformément grenu n'est le siège d'aucune dégénérescence.

Dans un certain nombre de loges, on observe entre ces cellules épithéliales des *épanchements sanguins* qui les dissocient. Quant aux *corpuscules de Malpighi*, ils sont détruits par la néoplasie. Les vaisseaux eux-mêmes sont rares, sclérosés, d'un calibre étroit.

Telles sont les lésions décrites dans cette singulière affection à laquelle Gaucher donne le nom d'épithélioma primitif de la rate et dont nous venons d'observer un cas absolument analogue :

Il s'agit d'une jeune personne, âgée de 32 ans, entrée dans le service de M. Bouilly le 19 juin de cette année. Ses antécédents héréditaires paraissent bons; son père serait mort d'une affection aiguë des poumons à l'âge de 40 ans. Une de ses sœurs est venue dernièrement trouver M. Bouilly pour se faire enlever une petite tumeur fibro-vasculaire du dos.

Née à Pelataz (Brésil), cette jeune femme est venue en France à l'âge de 4 ans, et n'a jamais souffert des fièvres intermittentes. Réglée pour la première fois à l'âge de 19 ans, elle a toujours eu une menstruation irrégulière, mais abondante; ses règles revenaient ordinairement toutes les trois semaines, durant six et huit jours, mais demeurant aussi parfois deux mois sans faire leur apparition.

La malade attribue le début de son affection à une chute qu'elle aurait faite sur le ventre, il y a environ quatre ans. Depuis cette époque elle a toujours ressenti dans l'abdomen de vagues douleurs à siège indécis.

Il y a environ un an, ces douleurs sont devenues plus tenaces, en même temps que chaque écoulement menstruel semblait prendre des proportions de plus en plus inquiétantes pour la malade. Celle-ci a eu depuis cette époque de véritables ménorrhagies. Depuis un an également, elle accuse de petits mouvements fébriles accompagnés de céphalalgie et revenant à intervalles très irréguliers. Parfois, au milieu de ces accès, une vive douleur se manifeste dans la région épigastrique.

Les digestions sont d'ailleurs laborieuses, surtout après le repas du soir, et la malade a dû renoncer à l'usage du corset.

Depuis le mois de mars de cette année, les gencives se sont tuméfiées, sont devenues fongueuses et se sont mises à saigner assez fréquemment; les incisives ont perdu leur solidité, sont devenues branlantes; la mastication est difficile. Aussi se nourrissant d'une manière insuffisante, cette jeune femme a vu son mal empirer.

Les douleurs abdominales sont devenues plus vives, s'irradiant dans les deux membres inférieurs mais principalement dans le gauche. Il y a environ trois mois que la jambe gauche, parfois aussi la droite, devient, vers la fin de la journée, le siège d'un œdème passager débutant au voisinage des malléoles et se résorbant assez vite dès que la malade est couchée.

Quand elle entre à l'hôpital, elle offre un teint pâle, subictérique. Les douleurs vagues et erratiques qu'elle accuse dans l'abdomen présentent depuis plusieurs jours deux points particulièrement fixes siégeant : l'un, dans l'hypochondre droit, et l'autre, dans le gauche. La démarche est pénible. Les nuits paraissent calmes. L'examen de l'urine ne révèle rien d'anormal. Quant à l'examen du sang, il n'a malheureusement pas été pratiqué avant l'opération.

A l'examen, on trouve par la palpation une énorme tumeur de consistance fibreuse, paraissant s'élever du petit bassin dans lequel elle plonge complètement. La percussion ne révèle au-devant d'elle la présence d'aucune anse intestinale. Cette malade étant vierge, le toucher vaginal n'a pu être pratiqué et le toucher rectal n'a fourni que des données tout à fait incertaines.

Étant donné les ménorrhagies, l'état profondément anémique, les caractères physiques et la situation médiane d'une tumeur paraissant s'élever du petit bassin avec fond incliné à gauche, étant donné surtout l'impossibilité de pratiquer le toucher vaginal combiné au palper, tous les chirurgiens qui avaient examiné cette jeune femme avaient songé à un volumineux fibrome de l'utérus[1]. La malade étant donc soigneusement préparée pour une myomectomie abdominale, est opérée le 25 juin.

A peine la paroi est-elle incisée sur la ligne médiane dans une étendue de 15 à 20 centimètres, que l'on découvre une énorme tumeur, partout lisse, partout libre d'adhérences, présentant une coloration rouge foncé.

M. Bouilly reconnaît aussitôt qu'il s'agit d'une rate énormément hypertrophiée, bien qu'ayant conservé sa forme normale; cette rate est placée transversalement dans l'abdomen. A cause des violentes douleurs

1. Ce n'est pas la première fois qu'on prend une rate hypertrophiée pour une tumeur du petit bassin. Lawson Tait et Spencer Wells en rapportent des exemples. Pour nous la cause en est dans les rapports et la direction de la rate sur le vivant. Sur le vivant en effet la direction de la rate se rapproche de l'horizontale; et c'est ce qui explique pourquoi dans le cas de Gaucher, comme dans notre cas, la rate était transversale. (Picou, *Bull. Soc. anatom.*, 29 novembre 1895.)

éprouvées par la malade, M. Bouilly pense qu'il pourrait bien s'agir dans ce cas de l'affection décrite par Gaucher sous le nom d'épithélioma primitif; il pratique donc la splénectomie séance tenante. La rate tient profondément aux parois de l'hypochondre par un pédicule qui se laisse facilement élonger. A l'exemple de Thornton[1], M. Bouilly assure d'abord le pédicule par deux ligatures en chaîne, puis jette autour une troisième ligature totale, et finalement sectionne ce dernier à un bon travers de doigt et demi loin de la ligature. Le pédicule rentré, la paroi abdominale est suturée à double étage et pansée à la gaze iodoformée.

Ayant examiné la malade après l'opération, nous n'avons trouvé nulle part de ganglions hypertrophiés, et le foie paraissait avoir des dimensions normales.

Le lendemain de l'opération, la malade paraissait affaissée; le pouls marquait 170 pulsations à la minute; les jours suivants il est resté très rapide, mais en diminuant progressivement de fréquence jusqu'au 8 juillet, et en passant successivement, depuis le 27 juin, par les chiffres de 154, 130, 123, 120, 115, 110 pulsations jusqu'au 1er juillet; puis 120 tous les jours jusqu'au 6, et finalement 90 pulsations par minute à partir du 8 juillet. Pendant toute cette période, la malade était très oppressée, et M. Bouilly a dû lui prescrire de l'oxygène. A partir du 30 juin jusqu'à la fin, la température a presque tout le temps oscillé autour de 38°, présentant souvent entre la température du soir et celle du matin des écarts de plus de 1°,5. C'est que, depuis cette date, il s'est formé à gauche, au niveau du pédicule, dans la région de la ligne axillaire postérieure et au niveau de la neuvième côte, un foyer de pleurésie sèche qui a tout le temps persisté depuis cette époque, en donnant lieu à des douleurs en ce point. Le 2 juillet, les points de suture sont enlevés : réunion parfaite des deux bords de l'incision de la paroi. Le 5 juillet, la température matinale atteint 38°,4 : rien du côté de la plaie, si ce n'est de *légères ecchymoses* de part et d'autre, au-dessous de la peau. La malade toujours faible ne prend encore presque pas de nourriture. Le 8 juillet, coloration subictérique de la conjonctive avec teinte légère des téguments.

En examinant le foie, on sent son bord inférieur à deux travers de doigt au-dessous des fausses côtes, au niveau de la ligne mamelonnaire. Sur cette même ligne, la matité hépatique mesure près de 15 centimètres. Les jours suivants l'appétit revient un peu : on donne à la malade, à l'intérieur, de la pepsine avant chaque repas et du protoxalate de fer. Le pouls se maintient toujours dans les environs de 90 pulsations à la minute; la température oscille toujours entre 37° et 38°,5 sans qu'on puisse expliquer la raison de cette élévation thermique. La respiration étant parfois difficile, il a fallu presque tous les jours avoir recours à l'emploi de l'oxygène.

1. Greig Smith, *Chirurgie abdominale* (Trad. fr. Vallin), Steinheil, 1892, p. 662.

Quand la malade a quitté l'hôpital (27 juillet), elle était encore très faible, éprouvant toujours de la répugnance pour les aliments. A cette époque nous avons recherché chez elle la réaction du salol : le salol a été décomposé en acide salicylique et acide phénique. Quelques jours avant sa sortie de l'hôpital, plusieurs examens de ses urines nous avaient révélé la présence de l'urobiline dans ce liquide, présence coïncidant avec l'augmentation de volume du foie. La région hépatique était d'ailleurs le siège d'un point douloureux se manifestant par intervalles, depuis le 8 juillet.

Nous avons pu suivre cette malade après sa sortie de l'hôpital. Son état local est à peu près resté le même; mais son état général paraissait s'être amélioré, malgré une bronchite simple avec gros râles muqueux aux deux bases, qui ayant fait son apparition vers la dernière semaine du mois d'août, n'a pris fin qu'au mois d'octobre dernier. Nous avons recherché à cette époque le bacille de Koch dans les crachats; tous nos examens ont été négatifs : des crachats inoculés, le 7 octobre, dans le péritoine de trois cochons d'Inde, n'ont déterminé la tuberculose chez aucun de ces animaux, sacrifiés 38 jours après l'inoculation. Cependant cette bronchite, bien que non tuberculeuse, avait affaibli la malade qui, vers le commencement du mois d'octobre, ne pesait plus que 35 kilos. Nous avons reçu de ses nouvelles le 22 novembre : à cette date, son foyer pleurétique persistait toujours à gauche; mais la malade, se trouvant depuis un mois et demi sur le littoral de la mer Méditerranée, avait vu son poids augmenter de 12 kilos, si bien qu'à cette époque elle pesait 47 kilos.

A l'heure actuelle (27 novembre), son médecin a bien voulu avoir l'obligeance de nous écrire que son état général paraît toujours assez incertain : le foie paraît grossir et devenir douloureux; le foyer de pleurésie provoque toujours des quintes de toux et des douleurs très fatigantes ; enfin il y a de la fièvre subcontinue avec exaspérations vespérales. Le pronostic reste par conséquent toujours en suspens.

Voici maintenant nos diverses analyses de sang depuis le 25 juin :

2 *juillet*. — 1 302 000 globules rouges par millimètre cube; 1 globule blanc pour 56 globules rouges. Le sang paraît histologiquement normal. A peine quelques hématies piriformes (Cornil., Soc. Anat.; séance du 5 juillet 1895).

10 *juillet*. — 3 340 000 globules rouges par millimètre cube, 1 globule blanc pour 143 globules rouges.

19 *juillet*. — 3 403 000 globules rouges par millimètre cube, 1 globule blanc pour 142 globules rouges. Hémoglobine = 0,45.

26 *juillet*. — 3 004 000 globules rouges par millimètre cube, 1 globule blanc pour 126 globules rouges. Hémoglobine = 0,50.

16 *septembre*. — 3 509 000 globules rouges par millimètre cube, 1 globule blanc pour 154 globules rouges. Hémoglobine = 0,50.

Immédiatement après l'opération, nous avons ensemencé dans trois tubes différents : l'un, de bouillon ; le 2e, de gélose simple ; le 3e, de gélose gélatine glycérinée, du suc de la rate enlevée.

Ces cultures maintenues pendant plus d'un mois à la température de 38 degrés, n'ont donné aucun résultat.

Un centimètre cube de la rate fraîchement enlevée, inséré par notre collègue et ami, le Dr Bolognesi, dans le péritoine d'un cobaye, n'a rien donné non plus. Nous avons sacrifié l'animal le 19 octobre, c'est-à-dire 117 jours après l'inoculation. Nous avons trouvé tous ses organes complètement sains. Quant au fragment de rate, il avait été entièrement résorbé par les tissus vivants du cochon d'Inde.

La rate enlevée rappelle par ses caractères microscopiques celle qui se trouve décrite dans la thèse de Gaucher. Cette rate a été présentée à la Société anatomique (séance du 28 juin 1895). Ses dimensions étaient les suivantes : longueur, 265 millimètres ; largeur, 142 millimètres ; épaisseur, 90 millimètres. Le poids de l'organe, complètement vidé de son sang, atteignait 2 800 grammes. Sa coloration rouge foncée rappelait vaguement celle du foie normal. Sa consistance était ferme ; sa surface était lisse et sa forme entièrement conservée. A son extrémité postéro-supérieure, on pouvait voir la cicatrice d'un ancien infarctus. La veine splénique présentait un calibre égal à celui de l'index d'un adulte ; l'artère correspondante était grosse comme une fémorale. Dans le hile de la rate existaient de gros ganglions ainsi que deux ou trois petites rates complémentaires. A la section, l'organe présentait une coloration gris rosé tout à fait uniforme : la surface de section était partout lisse, et on la voyait parcourue dans tous les sens par des travées fibreuses blanchâtres, excessivement ténues, circonscrivant par leur entre-croisement de véritables îlots de parenchyme splénique.

L'examen histologique a été fait dans le laboratoire de notre maître, M. Chauffard, à l'hôpital Cochin.

Les pièces ont été fixées par l'alcool à 80 degrés [1], incluses dans le collodion; les coupes ont été colorées par les différents réactifs usuels et montées dans le baume.

La rate, même à un faible grossissement, présente une structure bizarre. Elle est formée d'une série de loges ou alvéoles, de volume variable, à parois fibreuses, et contenant une grande quantité de cellules épithéliales nucléées.

La forme de l'alvéole est variable; le plus souvent arrondi ou ovalaire, il peut, à la périphérie de la rate, prendre une forme allongée, parallèle à la surface, ne contenant que deux ou trois rangs de cellules; ce qui lui donne un peu l'aspect d'une travée corticale de la capsule surrénale normale. Les uns peuvent atteindre $0^{mm},32$, les autres plus petits $0^{mm},10$; la moyenne est de $0^{mm},24$ de diamètre.

Certains sont cloisonnés; de leurs parois fibreuses se détachent des travées plus minces qui cloisonnent secondairement l'alvéole primitif. En quelques points, il est parfois difficile de distinguer des alvéoles; il y a plutôt infiltration épithéliale, soit dans les mailles conjonctives soit même dans la pulpe splénique. La paroi alvéolaire est formée de fibres conjonctives assez fines, avec quelques noyaux disséminés dans épaisseur. C'est donc du tissu conjonctif adulte; les travées les plus volumineuses émanent directement de la capsule et possèdent des vaisseaux; elles donnent naissance à des travées secondaires, etc. Il existe du *pigment* dans les couches fibreuses d'une certaine épaisseur et surtout tout autour des vaisseaux. Cependant on voit une légère teinte jaunâtre le long des travées de deuxième ordre. Ce pigment résiste aux agents réducteurs.

Traités par le pinceau, les alvéoles se débarrassent facilement de leur contenu. Ce contenu est formé d'une quantité plus ou moins considérable de cellules épithéliales, juxtaposées le plus souvent, empiétant même par leurs bords les unes

1. La pièce dont on ignorait tout d'abord l'intérêt, avait été mise dans l'alcool faible. Quelques jours après, de petits cubes furent mis dans l'eau, afin de les désalcooliser, puis placés dans le Flemming fort. Le résultat en fut remarquable; l'épithélium, incomplètement fixé par l'alcool, se présenta avec des caractères inattendus de netteté sous l'influence de l'acide osmique.

sur les autres, ou bien séparées quelquefois par quelques rares leucocytes.

Les plus volumineuses ont un diamètre de 0mm,038 et même de 0mm,041 ; les plus petites dépassent à peine le volume d'un leucocyte normal ; le diamètre moyen est de 0mm,023 environ. Leur forme est arrondie, quelquefois piriforme, ou même polygonale, par suite de pression réciproque. Le protoplasma est abondant, légèrement granuleux, se colorant assez bien par les réactifs, ne présentant pas de dégénérescence amyloïde ou autre.

Le noyau est assez volumineux, l'emportant peut-être sur celui d'un leucocyte normal de la pulpe, et ne présentant aucune figure karyokynétique bien nette. Il se colore bien par l'hématoxyline ou le carmin d'alun.

Parfois cependant, le noyau d'une de ces cellules épithéliales subit à son tour la dégénérescence pigmentaire, le protoplasma se colore plus vivement ; plusieurs de ces cellules se réunissent, s'entourent d'une travée fibreuse plus épaisse, également pigmentée. Cet alvéole ainsi pigmenté tranche vivement sur le fond de la préparation. — En d'autres points de la préparation, l'on remarque une cellule plus volumineuse, de 0mm,112 de diamètre environ, à protoplasma fixant mieux la matière colorante, et munie de plusieurs noyaux. C'est une cellule géante ; mais, à l'encontre de la cellule géante tuberculeuse de Langhans, dont les noyaux sont polaires ou marginaux, les noyaux sont ici disposés le plus souvent sans ordre ; et le centre de la cellule se colore aussi bien que la périphérie.

Il n'y a point de cellules embryonnaires ou épithélioïdes tout autour ; il n'y a nulle part l'aspect du tubercule ; la cellule géante ne présente point de bacilles à son intérieur.

Malgré cette infiltration épithéliale considérable, il est possible en certains points de reconnaître la structure de la rate. C'est ainsi que sur toutes nos coupes nous avons rencontré des corpuscules de Malpighi des plus nets. Au centre, l'artériole se trouvait épaissie ; tout autour, la zone leucocytique était assez abondante, bien qu'encochée à la périphérie par l'épithélium nucléaire. On pouvait remarquer tous les

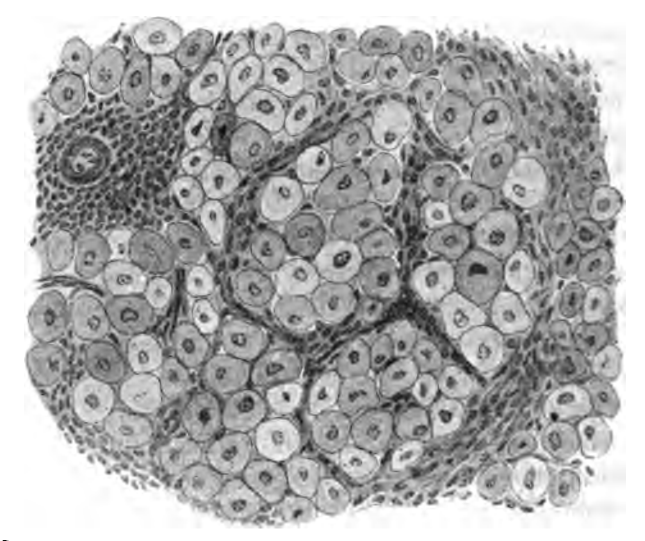
stades de transition, depuis le corpuscule normal jusqu'au corpuscule plus ou moins détruit ou envahi. C'est peut-être à la périphérie du corpuscule que l'on pourrait remarquer la transformation des cellules spléniques en cellules épithéliales; mais cette transformation ne nous a pas paru assez nette pour pouvoir l'affirmer.

Les vaisseaux d'un certain calibre sont tous sclérosés; on ne les rencontre que dans les travées d'une certaine épaisseur; ils sont entourés d'une zone pigmentaire abondante; *mais nulle part nous n'avons remarqué leur endothélium modifié, ou participant au processus dégénératif de la rate.* — Les capillaires veineux se voient facilement, quoique bien moins nombreux qu'à l'état normal; dans leur intérieur, on voit, mélangées aux globules rouges, des cellules épithéliales, avec tous les caractères décrits plus haut; ce qui nous montre que l'infection peut se porter au loin. Il est vrai que l'on peut interpréter cet aspect d'une façon différente et supposer avec M. Gaucher que l'on a affaire à un épanchement sanguin dans un alvéole. Cependant, il nous a été donné de voir des cellules épithéliales dans l'intérieur d'un vaisseau sanguin et dont les parois étaient des plus nettes.

On voit la grande analogie de notre cas avec celui que publia M. Gaucher en 1882. Même infiltration épithéliale, même disposition générale. Il n'y a que quelques points de détail qui en diffèrent, par exemple, la présence de pigment dans les travées fibreuses, la dégénérescence pigmentaire de quelques cellules, l'existence de cellules géantes; et enfin la conservation des corpuscules de Malpighi. Mais il y a plus, l'infiltration épithéliale ne s'est pas exclusivement cantonnée à la rate; elle a envahi les ganglions du hile. Cette infiltration est de même nature; sa disposition varie seule, commandée qu'elle est par la structure anatomique de l'organe envahi. Le pigment y est plus abondant, les cellules pour la plupart moins nettes, le tissu fibreux plus avancé en âge.

A première vue, le ganglion paraît normal, à part un léger degré d'hypertrophie, mais qui n'atteint jamais celui des rates accessoires du hile. En outre, sa coloration est plus pâle, sa consistance plus accentuée. D'ailleurs l'examen d'une

coupe à faible grossissement nous révèle les grandes lignes de structure du ganglion : on trouve une foule de très gros lobules, dont les plus volumineux atteignent facilement $1^{mm},5$ et plus de diamètre, enveloppés d'une coque fibreuse épaissie ; dans ce lobule, deux zones, l'une centrale, riche en leucocytes, c'est le follicule ; l'autre périphérique, c'est le sinus. C'est donc une schématisation du ganglion, formé, somme toute, par l'agglomération d'un certain nombre de follicules lymphatiques. Cependant, en quelques points, le



Coupe de rate, vue à un fort grossissement.

lobule peut être modifié : le centre folliculaire tend à disparaître complètement.

A un grossissement plus fort, l'enveloppe fibreuse de chacun de ces lobules apparaît formée de tissu conjonctif adulte ; de cette enveloppe partent le plus souvent une foule de prolongements secondaires qui morcellent le lobule. Ce cloisonnement peut être tel que l'on a une foule d'alvéoles, de diamètre infime, et pouvant ne contenir seulement qu'une ou deux cellules épithéliales. Les travées d'un certain volume sont infiltrées de pigment, bien plus abondant que dans la rate. — Le follicule est d'aspect normal ; mais il est réduit

le plus souvent de volume, échancré de tous côtés par la zone externe, qui correspond au sinus. C'est dans cette dernière zone que l'on aperçoit le même épithélium que dans la rate; les caractères en sont identiques. Il y a cependant une infiltration leucocytique plus considérable, de sorte que ces cellules épithéliales peuvent ne pas être en contact. En certains endroits, elles se colorent mal; le noyau se distingue difficilement, il y a comme un début de nécrose de coagulation; ou bien encore, on remarque des vacuoles dans l'intérieur de certaines cellules. Çà et là apparaissent quelques cellules géantes. Dans un des ganglions enlevés, le processus dégénératif était plus avancé; les vacuoles confluaient dans l'intérieur du protoplasma; si bien que, de la cellule, il ne restait plus que le noyau et les parois de ces vacuoles. Ailleurs la nécrose de coagulation était complète : ni noyau, ni protoplasma ne se coloraient; les cellules semblaient se fondre les unes dans les autres, d'où l'aspect hyalin que prenait la coupe en ce point. Les cellules géantes étaient bien plus abondantes, plus volumineuses, et disséminées sans ordre dans l'intérieur du lobule. Il serait téméraire de dire quel organe, du ganglion ou de la rate, a été le premier atteint; la propagation ne s'est point faite du ganglion à la rate; ce serait une propagation à rebours. Restent deux hypothèses : l'envahissement ganglionnaire est consécutif à l'envahissement splénique, et en effet, dans le cas de M. Gaucher les ganglions étaient indemnes; ou bien l'envahissement s'est fait simultanément, ce qui n'est pas impossible, étant donnée la communauté d'origine des deux organes. Nous nous rattacherions plutôt à la première hypothèse, celle de l'envahissement primitif de la rate.

Le problème est encore plus difficile lorsqu'il s'agit de classer cette tumeur. Est-ce un cancer au sens purement histologique du mot? C'est l'opinion de M. Gaucher, et cette opinion peut s'étayer sur l'embryologie [1], l'évolution anatomique de la tumeur, ses caractères histologiques. N'a-t-on

1. Voir *infra*.

d'ailleurs pas admis l'existence du cancer primitif du ganglion?

Lebert[1], puis Bamberger, en citent plusieurs cas; depuis, Birsch-Hirschfeld[2], Verneuil ont apporté de nouveaux faits[3]; Colrat et Lépine[4] constatent dans des ganglions axillaires et sus-claviculaires de larges cellules de 25 à 30 μ de diamètre, à gros noyau, disparaissant de la coupe lorsqu'on la traitait par le pinceau. Mais la rate et le foie étaient sains.

La tumeur pourrait être rangée à la rigueur dans la classe des endothéliomes. Kolaczeck[5] dans les ganglions, Poncorski[6] dans l'ovaire, signalent des endothéliomes où l'on rencontre de larges cellules analogues à celles que nous avons décrites. Le noyau était cependant plus volumineux. Certaines de ces cellules présentaient des vacuoles dans leur intérieur; d'autres avaient subi une dégénérescence hyaline; enfin l'on remarquait quelques cellules géantes. Nous admettrions volontiers l'idée d'endothéliome, si nous avions trouvé une lésion vasculaire quelconque; mais à part un certain degré de sclérose, les vaisseaux ne présentent aucune lésion.

Pour Cornil[7], les lésions décrites par Gaucher ne seraient point de l'épithélioma primitif. Cet auteur n'admet point l'existence d'épithélioma primitif dans la rate, et, malgré l'apparence, il s'agit ici simplement pour lui d'une hypertrophie primitive de la rate avec prolifération du tissu réticulé: quant aux cellules, elles lui rappellent l'aspect qu'il a observé plusieurs fois dans des hypertrophies ganglionnaires.

Nous avons rapporté plus haut l'opinion de Gaucher. Nous adoptons volontiers cette opinion sans pouvoir toutefois préciser les éléments qui sont le point de départ de cette affection dans la rate. Pour Gaucher, cette tumeur serait formée aux dépens des éléments cellulaires de l'organe, éléments qui, pour Charles Robin, ne seraient que des épithéliums nucléaires. Gaucher croit même avoir observé le premier stade

1. Lebert, *Traité des maladies cancéreuses*, 1851.
2. Birsch-Hirschfeld, *Lehrbuch der Path.*, 1877.
3. Verneuil, *Revue de méd et chir.*, 1880. — *Revue de Chambard.*
4. Colrat et Lépine, *Ibid.*
5. Kolaczeck, *Deutsche Zeitschr. f. Chir.* (vol. IX).
6. Poncorski, *Zeitschr. für Geb. und Gyn.*, 1890, p. 92.
7. Cornil, *Bullet. de la Soc. anatom.*, 28 juin 1895, p. 531.

de l'affection qu'il décrit à l'examen microscopique d'une pièce envoyée par le Dr Cochez (d'Alger), et dans laquelle on retrouvait la même hypertrophie fibreuse, la même disparition partielle des vaisseaux et des glomérules de Malpighi, et où les éléments nucléaires de la rate présentaient par places des caractères rappelant en petit les grandes cellules du cas type [1]. C'est d'ailleurs la seule observation histologique de ce genre qui ait été faite depuis 1882. Cependant des faits cliniques semblables à ceux de la malade qui a fait le sujet de la thèse de Gaucher paraissent avoir été observés plusieurs fois. Debove [2] et Bruhl [3] en ont rapporté des exemples sous le nom de *splénomégalie primitive;* mais tous ces faits manquent d'examen histologique. M. Gaucher, dans une publication récente [4], en cite, de son côté, 7 ou 8 autres cas, dont l'un, dû à M. Michaux, a été traité avec succès par l'*arsenic* et le *fer*. Mais, nous le répétons, en l'absence d'examen histologique, il est impossible de faire rentrer tous ces faits dans le cadre de l'épithélioma primitif de Gaucher.

Cependant la plupart des auteurs, s'appuyant sur l'embryologie de la rate, ont nié la possibilité de développement d'un épithélioma primitif dans cet organe. On admet peu, en général, qu'un organe provenant du feuillet moyen du blastoderme puisse être le point de départ d'une pareille affection.

C'est donc à l'embryologie qu'on s'est adressé pour combattre l'existence d'un épithélioma primitif de la rate, sans songer qu'il suffisait à un organe d'avoir simplement englobé, à une période quelconque de son évolution, des éléments épithéliaux étrangers, pour devenir capable d'être le point de départ d'une telle affection. Nous n'insisterons pas sur le développement de la rate ; car cela nous entraînerait trop loin. La plupart des anciens embryologistes, Götte, Robin, Peremeschko, voyaient en elle une émanation de la glande pancréatique. A l'heure actuelle, trois opinions ont cours sur le

1. Gaucher, De l'hypertrophie idiopathique de la rate sans leucémie (*Semaine médicale*, 1892).
2. Debove, *Soc. méd. des Hôp. de Paris*, 29 juillet, 1892.
3. Bruhl, *Archiv. gén. de méd.*, 1891.
4. Gaucher, *loc cit.*, p. 7.

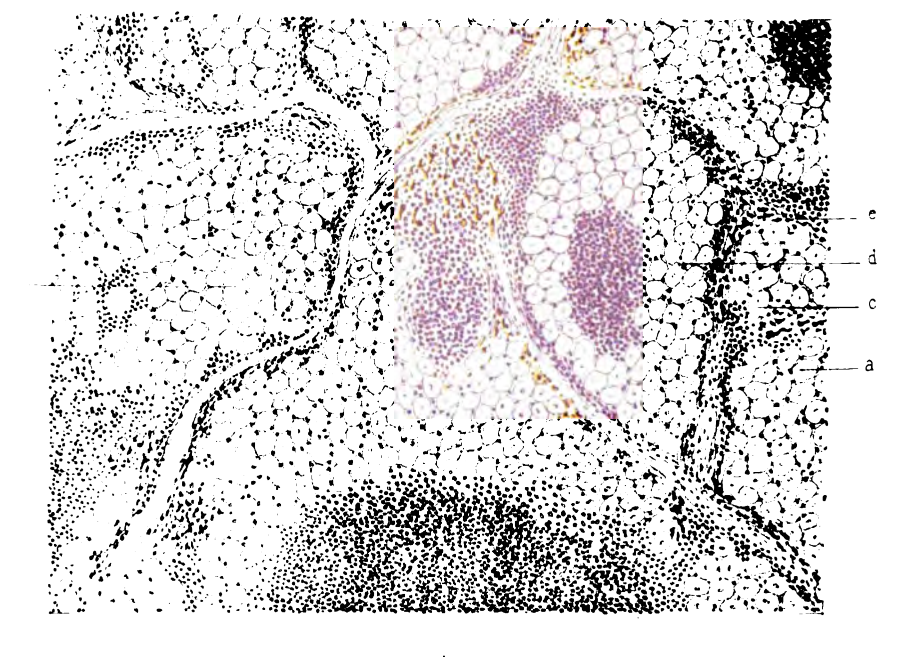
développement de la rate : 1° celle de Phisalix[1] et Toldt[2] qui font provenir la rate de l'épithélium péritonéal ; 2° celle de Laguesse[3] et Pilliet (*Tribune méd.*, 1891), qui la font naître au sein même du mésoderme ; 3° enfin celle de Maurer[4] et Küpffer[5], pour lesquels cet organe dériverait directement de l'endoderme[6]. Ces deux dernières opinions se concilient d'ailleurs parfaitement entre elles ; car le mésoderme est d'origine endodermique (Laguesse). Nous ne croyons donc pas qu'on puisse nier dans la rate la possibilité de développement d'un épithélioma primitif, quand on l'admet d'ailleurs dans d'autres organes d'origine mésodermique.

Pour rendre cet épithélioma primitif possible, il suffirait d'ailleurs que la rate eût simplement englobé au sein de ses éléments propres, pendant une période quelconque de la vie embryonnaire, des éléments épithéliaux étrangers. Or, c'est ce que nous croyons avoir observé sur un embryon humain âgé de trois mois. Sur plusieurs coupes transversales de cet embryon, on voit des éléments pancréatiques pénétrer dans la rate. Les bourgeons pancréatiques les plus avancés dans l'épaisseur de l'organe semblent perdre peu à peu leurs caractères : leurs cellules, tout en conservant la forme des cellules pancréatiques, se dissocient, se colorent moins bien par les réactifs et paraissent devenir libres au milieu des autres éléments de la rate. Il faut voir là sans doute l'origine de ces éléments cellulaires qui ont été décrits par Peremeschko[7] dans la rate du fœtus, de l'enfant pendant ses premières années, et de la femme aux périodes de lactation. Ces éléments ont un air de vague parenté avec les cellules pancréatiques. Cette pénétration du tissu splénique par des éléments pancréatiques est d'ailleurs un fait démontré pour certaines espèces. « Le pancréas chez les poissons forme une trame

1. Phisalix, *Arch. de zoologie expériment.*, 1885.
2. Toldt, Denkschrift der Math-Naturw. Cl. *der Kaiserl. Akad. des Wissenschaften*, zu Wien, 1889, Bd LVI.
3. Laguesse, *Journ. de l'Anat. et Physiol.*, 1890, p. 488.
4. Maurer, *Morphol. Jahrb*, 1889.
5. Kupffer, *Münchener Med. Wochenschrift.*, 1892, p, 487.
6. Pour Retterer, la rate proviendrait d'un tissu résultant de l'enchevêtrement des feuillets méso et endodermiques (*C. r. Acad. des sc.*, t. C, 1885).
7. Peremeschko, *Wiener Sitzungsberichte*, 1867, t. LVI.

Fig. 1.

Fig. 2.



glandulaire si ténue, si disséminée dans toute la cavité abdominale, si intimement mêlée à la graisse et aux viscères, qu'elle avait échappé aux observateurs (Laguesse)[1]. »

Notre conclusion sera donc la suivante : la rate étant un organe d'origine endodermique, soit directe, soit indirecte par l'intermédiaire du mésoderme, et pouvant renfermer à une période de la vie embryonnaire des éléments de nature incontestablement endodermique (pancréas), peut devenir le point de départ d'un épithélioma primitif; et il est possible que notre cas ne soit qu'un épithélioma primitif évoluant comme une tumeur relativement bénigne, mais envahissant les ganglions de la même manière qu'un épithélioma.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IV

Fig. 1. Ocul. 3. Obj. 4. (Véruk). — Coupe de la rate.

a. Cellules nucléée, spécifique de la splénomégalie.
b. Corpuscule de Malpighi.
c. Veine de la rate, renfermant du sang et l'épithélium spécifique.
d. Travée fibreuses de la rate, coupée transversalement, et infiltrée de pigment.

Fig. 2. — Coupe d'un ganglion. Ocul. 3. Obj. 5. (Véruk).

a. Cellule nucléée, spécifique.
b. Cellule géante.
c. Follicule lymphatique, échancré tout autour par l'infiltration épithéliale qui a envahi tout le sinus lymphatique (*d*).
e. Pigment infiltrant les travées fibreuses.

1. Laguesse, *C. rend. Soc. biol.*, 1889, p. 343.

IV

LES ARTHROPATHIES[1]

DANS LA PNEUMONIE CROUPALE

Par M. Ch. VOGELIUS

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE DE L'UNIVERSITÉ DE COPENHAGUE)

Les nombreuses recherches de ces dernières années ont démontré que le microbe connu sous le nom de « Pneumocoque de Fränkel » est réellement la cause de la pneumonie croupale. Il est démontré en même temps que non seulement dans cette maladie, mais dans un grand nombre d'autres affections, ce diplocoque est le seul facteur étiologique qu'il soit possible de constater. Entre autres maladies, la péricardite, l'endocardite, la méningite cérébro-spinale, l'otite moyenne, compliquent souvent la pneumonie fibrineuse, et dans des cas nombreux, le pneumocoque de Fränkel a été la cause de ces complications. Par contre, les arthropathies suppuratives compliquent rarement les pneumonies fibrineuses, et les recherches sur leur rapport avec le pneumocoque sont peu nombreuses. Aussi les deux cas suivants, constatés par moi, auront probablement quelque intérêt.

Dans le premier, il s'agit d'un ouvrier journalier de 38 ans, admis à l'hôpital de la commune de Copenhague, souffrant d'une pneumonie fibrineuse; la maladie avait pris dès le début la marche ordinaire, classique, avec crise le septième jour.

Le cinquième jour, on a constaté une sensibilité douloureuse au milieu de la clavicule droite, et, les jours suivants, cette sensibilité se localisa à l'articulation droite sterno-claviculaire, où il y eut tuméfaction, rougeur et fluctuation.

On transporte le malade à la section chirurgicale, où on fait une incision dans la partie proéminente de la tumeur, qui contient un liquide purulent séreux et quelques membranes jaunâtres. Le dépôt de pus paraît en rapport avec l'articulation; on constate que le bout sternal de la clavicule est détruit, attaqué; aussi l'on enlève avec la curette une partie du tissu osseux.

Une petite quantité du pus évacué est recueillie dans des pipettes stérilisées et semée dans du bouillon. La culture est déposée dans l'étuve à 37°; deux jours plus tard, il y a développement abondant, le bouillon est tout troublé; au microscope, on trouve une culture pure de diplocoques ressemblant aux pneumocoques.

Avec un demi-centimètre cube de la culture, on fait à une souris blanche une injection sous-cutanée, et la souris meurt dans les vingt-quatre heures.

A l'autopsie, on constate une tuméfaction de la rate; mais pas d'autres troubles organiques macroscopiques.

A l'examen microscopique du sang, sur les préparations colorées au bleu de méthylène ou par la méthode de Gram, on découvre quantité de diplocoques, munis de capsules et surtout dans le sang — des diplocoques lancéolés (lancettiformes); dans la rate—préparations colorées avec la fuchsine phéniquée — se trouvent de nombreux et beaux diplocoques à capsules très développées; de même dans les reins, le foie et les poumons. Avec le sang du cœur, on fait un nouvel ensemencement dans du bouillon, sur agar et gélatine, et le lendemain on constate le développement de toutes les cultures, — sur l'agar dont l'aspect est très caractéristique, présence des mêmes diplocoques, montrant une tendance à former des chaînettes.

Des inoculations réitérées de cultures fraîches de bouillon à des souris blanches montrent toujours la forte virulence de ces cultures; les souris meurent invariablement avant vingt-quatre heures. Dans le sang et la rate, on retrouve les diplocoques, se colorant par la méthode de Gram. Après un laps de quelques jours, les cultures perdent leur virulence.

Le deuxième cas concerne un peintre en bâtiments de

60 ans, admis au mois de février au même hôpital pour une pneumonie fibrineuse générale, à marche normale. Durant le séjour à l'hôpital, un empyème au côté gauche se déclare; à peu près à la même époque, sensibilité douloureuse et tuméfaction dans la région coxale. On suppose l'existence d'une arthrite suppurative, le malade est transféré à la section chirurgicale, et là cette affection se déclare, les extrémités prenant à mesure les attitudes caractéristiques de l'arthrite de la hanche.

Le lendemain, on fait une ponction de l'empyème et une incision de la tumeur. Une petite quantité de pus est recueillie dans des pipettes stérilisées et semée dans du bouillon. Puis on pratique le même examen que dans le cas sus-mentionné, avec mêmes résultats. Dans les cultures provenant du pus de la plèvre comme dans celles venant de l'affection coxale suppurée, on ne trouve que des diplocoques, et des expériences sur des animaux jointes aux examens microscopiques confirment l'identité des diplocoques avec le pneumocoque de Fränkel. Pour les lapins, les cultures sont virulentes, les animaux meurent dans les quarante-huit heures après injection sous-cutanée dans la cuisse, ce qui ne fut pas le cas avec les cultures du premier malade. Cependant une injection dans l'articulation du genou d'un lapin, faite avec un demi-centimètre cube de culture dans le bouillon, est négative. Nous sommes donc en face de deux cas où, dans le cours d'une arthropathie suppurative, se déclare une pneumonie fibrineuse, et l'examen bactériologique démontre que le diplocoque de Fränkel a fait naître cette complication.

Nous avons déjà fait la remarque que l'arthrite suppurée est assez rare dans la pneumonie fibrineuse; ceci est facilement prouvé par différentes statistiques, entre autres par celle de l'hôpital de la Charité à Berlin (1874-89), comprenant 3293 pneumonies avec deux cas seulement; la clinique de Munich, avec 650 pneumonies (en onze ans), dont un cas, et plusieurs cliniques de Prusse, avec une statistique réunie de 1215 pneumonies, dont trois cas (*Traité de méd.*, IV, p. 915).

Différentes affections articulaires dans les pneumonies

ont été déjà constatées depuis longtemps. Au commencement, on les regardait comme des affections purement rhumatismales, sans aucun rapport avec la maladie principale; plus tard, — même avant de savoir que le pneumocoque de Fränkel était la cause de la pneumonie, — on a supposé que l'affection articulaire et la pneumonie pourraient avoir pour origine la même infection. Mais ce sont les recherches bactériologiques si approfondies de ces dernières années qui ont démontré la justesse de ces suppositions.

De tels examens n'ont été faits que pour un petit nombre de cas. Je n'en ai trouvé que neuf où l'on a pu constater des pneumocoques dans le contenu articulaire; avec mes deux cas : onze en tout.

Le tableau ci-joint donne un aperçu où j'ai nommé les œuvres et statistiques dont je me suis servi. Pour deux cas (n°s 2 et 3), les ouvrages en question n'ont pas été à ma disposition; aussi les renseignements sont-ils moins complets.

Il est difficile avec des éléments aussi limités d'arriver à des conclusions générales.

Cependant il existe assez de cas d'affections articulaires dans la pneumonie fibrineuse, n'ayant pas été l'objet d'examens bactériologiques, pour qu'il nous soit permis de supposer qu'une partie d'entre elles, — et la plus grande, — pourrait être causée par le pneumocoque de Fränkel. Et en les réunissant aux cas ici exposés et examinés, on obtient une base assez solide pour quelques conclusions générales, faites déjà par Brunner dans son mémoire mentionné ci-dessus.

Il est évident que les affections articulaires dans la pneumonie fibrineuse peuvent se déclarer à des époques très différentes : tantôt lorsque la fièvre est arrivée à son apogée, tantôt après la crise; dans un seul cas (n° 7 du tableau), l'arthropathie se manifeste trois jours avant le début de la pneumonie, et comme il s'agissait ici d'un cas polyarticulaire, on a d'abord diagnostiqué une fièvre rhumatismale (rhumatisme aigu). Si elle se déclare avant la crise, il est difficile de déterminer si cette complication donne des symptômes généraux, ceux de la pneumonie prédominant toujours; après la crise, l'arthropathie débute souvent par une

élévation de température, quelquefois accompagnée de frisson.

Les symptômes locaux du début consistent en douleurs dans l'articulation malade ; puis viennent la tuméfaction, de la chaleur, de la pâleur des téguments avec épanchements dans l'articulation.

L'affection est généralement mono-articulaire, et les articulations des membres supérieurs sont touchées plus souvent que les autres articulations.

Quant à l'anatomie pathologique, on trouve presque toujours la membrane synoviale fortement injectée avec infiltration cellulaire des couches superficielles, tandis que les cartilages et les os sont rarement affectés, même en cas de forte suppuration; on se rappellera que, dans un de mes cas. il y avait une destruction considérable de cartilages et d'os. Dans un cas unique, on décrit les muscles autour de l'articulation malade comme étant d'une mollesse anormale et d'une couleur gris jaunâtre; à l'examen microscopique, on trouva dans ces muscles, siège d'une infiltration des leucocytes et d'une dégénérescence adipeuse, un grand nombre de diplocoques lancéolés.

Le contenu de l'articulation est quelquefois séreux ou fibro-séreux, autrement toujours purulent, et le pus épais et jaunâtre le plus souvent. Lorsqu'une pneumonie se complique d'une affection articulaire, ce fait rend toujours le pronostic (quant à la marche de la maladie) plus grave, car elle est signe d'une métastase de la maladie, localisée au début dans les poumons; aussi voit-on, dans plusieurs cas où cette complication a lieu, la mort enlever le malade; cependant il est impossible de préciser la part de l'arthropathie dans l'issue fatale de la maladie. Tout compris, on pourrait dire que cette complication est certes bien moins sérieuse que celles qu'entraîne souvent la pneumonie: la méningite, la péricardite et l'endocardite, par exemple.

Quant au pronostic de l'arthropathie elle-même, on peut le considérer comme assez bénin; si le malade se remet de la pneumonie, il arrivera généralement, sinon à guérir complètement, du moins à faire fonctionner assez bien l'articulation en question.

Le traitement ne diffère en rien de celui qui est employé dans d'autres affections articulaires aiguës. Pour guérir l'exsudat séreux, l'immobilisation de l'articulation, jointe à la vessie de glace ou à des compresses d'eau chaude, sera suffisante.

Suppose-t-on un exsudat purulent, on fait une ponction pour vider l'épanchement; le cours de la maladie doit décider de l'opportunité d'une intervention chirurgicale plus importante.

Samter (cas n° 4) a fait une incision avec résultat satisfaisant.

Dans le cas 5, l'arthrotomie a été pratiquée avec un bon résultat.

Dans les cas 8 et 9, on a fait l'arthrotomie et la résection; le résultat ne peut être mentionné, car les malades moururent très peu de temps après l'opération.

Schuller nous communique deux cas où il a fait une résection. Dans le premier, il y avait épanchement purulent dans l'articulation scapulaire après une pneumonie; résultat : guérison et bon fonctionnement de l'articulation.

Nous n'avons pas de renseignements sur le résultat de l'autre cas : une affection du genou.

On suppose que les diplocoques arrivent aux articulations par les vaisseaux; dans quelques cas, on a démontré l'existence des diplocoques dans le sang, signe d'une infection [1] particulièrement grave; ils disparaissent du sang assez vite, tandis qu'ils se fixent dans les capillaires des membranes synoviales, où se trouvent réunies des conditions pour leur développement ultérieur.

Deux mots seulement sur la marche de nos cas. Dans le premier cas, on obtint la guérison après la persistance assez longue d'une fistule communiquant avec l'articulation, et à l'exeat le fonctionnement des extrémités était satisfaisant.

1. Belfanti, l'Infezione diplococcica. *Riforma medica*, 1890, *V. Centralblatt J. Bacteriologie*, 1890, p. 769.
Reiss, Universitiets Festskrift, 1879, Copenhague.
Netter, Société médicale des hôpitaux, 1889.
Frankel, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1886, n° 13.

AUTEURS.	EXTRAIT DE	SEXE, AGE.	ARTICULATIONS.	JOUR DU COMMENCEMENT DE L'ARTHROPATHIE.	MARCHE DE LA MALADIE.	EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE.
1 WEICHSELBAUM.	*Wiener Klinische Wochenscrift*, 1888, n° 32.	Femme, 54 ans.	Art. scapulaire dr.	3e jour après la pneumonie.	L'empyème se déclare. Malade meurt 17e jour après la pneumonie.	Culture pure du pneumocoque de Fränkel.	Dans la cavité art., pus. Synoviale tuméfiée, injectée. Capsule articulaire perforée en bas; tissu périarticulaire infiltré de pus. Dans la cavité pleurale, exsudat fibrineux purulent; culture pure de pneumocoques provenant du pus.
2 BELFANTI.	*Gazetta degli ospidali*, 1889, n° 16. Voir BAUMGARTEN, *Jahresber.*, 1889.		Poignet dr.	Renseignement manque.	*Id.*	*Id.*	
3 MONTI.	*Riforma medica*, 1889, n° 54. Voir BAUMGARTEN, *Jahresber.*, 1889.		Métacarpe phalange de l'auriculaire.			*Id.*	
4 ORTMANN et SAMTER.	*Virchows, Archiv*, CXX, 1890, H. I.	Homme, 34 ans.	Art. scapulaire.	Peu de jours ap. la pneumonie.	Malade guérit de pneumon. Arthrotomie. Incision vite guérie sans fistule, fonctionnement limité de l'art. persiste malgré traitement énergique.	*Id.*	Dans la cavité art., pus liquide, glaireux. Cartilages et os intacts.
5 MACAIGNE et CHIPAULT.	*Revue de médecine*, 1891, p. 749.	Femme, 60 ans.	Art. du genou droit.	4 jours après pneumonie.	Malade guérit de p. Arthrotomie ap. ponctions réitérées le 18e jour ap. comm. de pneumonie. 2 mois plus tard fonctionnement assez bon de l'art. État général [illegible]	*Id.*	Dans la cavité articul., pus abondant. Cartilages et os intacts.

7 BOULLOCHE.	*Archives de médecine expérimentale*, 1891, p. 252.	Garçon, 5 ans	Art. du genou dr. Les deux art. des coudes.	3 jours avant le com. de la pneumonie.	Le malade meurt trois jours après constatation de la pneumonie sans autre complication.	*Id.*	Dans l'articulation du genou, liquide séro-purulent; du pus dans l'art. des coudes. Synoviale intacte. Les muscles autour des art. d'une mollesse anormale; on découvre des cellules de pus parmi les fibres musculaires; dans les muscles, diplocoques lancéolés.
8 PICQUÉ et VEILLON.	*Id.*	Homme, 36 ans.	Art. du genou dr.	4 jours après le com. de la pneumonie.	Le malade meurt 2 mois après com. de la pneum.; pendant la maladie delirium tremens. — 3 jours av. décès arthrotomie.	*Id.*	Dans l'art., pus abondant. Synoviale tuméfiée, injectée, rompue à l'arrière. Ligaments détruits. Cartilages presque complètement détruits. Os dénudés.
9 BRUNNER.	*Correspondenzbl. f. Schweizer., Aerzte*, 92, XXII, nos 11-12.	Homme, 52 ans.	Poignet g.	2 jours après le com. de la pneumonie.	23 jours ap. commencement de la pneumonie : résection. Lendemain décès du malade.	*Id.*	Dans l'art., pus abondant. Os pas détruits. A l'autopsie, on trouve un abcès strumeux; aucune culture des microbes provenant de celui-ci.
10 VOGELIUS.	*Hospitals tidende*, 1895.	Homme, 38 ans.	Articul. sterno-claviculaire dr.	5 jours après le com. de la pneumonie.	Le malade se remet de la pneumonie. Au bout d'un certain temps guérison de l'arthropathie.	*Id.*	Dans l'art., liquide séro-purulent. Cartilages et os détruits.
11 ID.	*Id.*	Homme. 36 ans.	Artic. coxo-fémorale g.	11 jours ap. le com. de la pneumonie.	Le malade a une empyème, puis une endocardite. Meurt 2 mois ap. le com. de la pneumonie.	*Id.*	Dans l'art., du pus.

Pour l'autre cas, le cours de la maladie fut beaucoup plus grave; comme nous l'avons déjà dit, un empyème gauche se développa en même temps que l'affection articulaire, et dans le pus l'on trouva le diplocoque de Fränkel à l'état de pureté; le malade allait en s'affaiblissant, avait constamment une température élevée le soir, avec rémission le matin, était dans un état semi-délirant et mourut deux mois après le commencement de la pneumonie; les derniers jours, il y eut des signes d'une endocardite ulcéreuse; donc il s'agissait ici d'une infection générale.

Sans aborder la question de l'empyème à pneumocoques, je me permettrai d'observer qu'il existe un grand nombre d'examens bactériologiques de pus, provenant d'empyèmes, développés au cours d'une pneumonie, et dans la plupart des cas on a trouvé le pneumocoque, tantôt seul, tantôt avec d'autres microbes (staphylocoques, streptocoques). Plusieurs auteurs attribuent aux empyèmes, où on trouve les pneumocoques en état de pureté, un pronostic plus heureux qu'à d'autres empyèmes, et on a cherché la cause de ce fait dans le peu de vitalité des pneumocoques; à la mort des microbes, les conditions seront favorables pour la résorption de l'exsudat pour des cas où l'examen bactériologique aura constaté des pneumocoques seuls. Netter, en s'appuyant sur cette expérience, conseille de se contenter d'une ponction de l'empyème, jamais d'incision ou de résection d'une côte, avis qui est fortement combattu par d'autres auteurs.

Nous avons déjà parlé des signes d'endocardite, ayant apparu quelques jours avant la mort du dernier malade. Malheureusement, l'autopsie fut refusée, ce qui rendit impossible l'examen des végétations valvulaires; dans quelques cas où une telle affection des valvules a compliqué une pneumonie, on a fait une culture pure des pneumocoques provenant des végétations, et on est tenté de croire que l'affection valvulaire en question est due à une infection par les pneumocoques.

V

MENSURATION DE LA TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE ET DE LA TOXICITÉ VRAIE DU FURFUROL

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LE FURFUROL

PAR MM.

A. JOFFROY et **R. SERVEAUX**

Professeur de la clinique des maladies mentales.

Chef de laboratoire à l'asile Sainte-Anne.

Le *furfurol* ($C^5H^4O^2$) est un aldéhyde.

Il appartient à une série de corps dérivés du furfurane (C^4H^4O) constituant une famille dont le composé acide est l'acide pyromucique ($C^4H^3O—CO^2H$).

Le furfurol est donc l'*aldéhyde pyromucique* ($C^4H^3O—CHO$).

C'est un liquide oléagineux, incolore, d'une densité de 1,164 d'une odeur rappelant un peu la cannelle et l'amande amère. Il est soluble dans 11 parties d'eau et bout à 161°.

Le furfurol a été ainsi nommé par Dœbereiner qui l'obtint en distillant du son avec de l'acide sulfurique étendu, d'où le nom d'*huile de son*, sous lequel on le désigne souvent.

Mais ce corps ne résulte pas seulement de l'oxydation du son; on l'obtient, par exemple, en *oxydant* du *sucre* ou de l'*amidon;* il se rencontre également dans les produits de la *pyrogénation* du *bois*, de la *cellulose*, et se trouve par conséquent mélangé à la plupart des alcools bruts.

Le furfurol se forme donc fréquemment soit dans la

nature, soit industriellement, chaque fois que des produits végétaux seront soumis à une chaleur assez intense ou à une oxydation.

Le furfurol est une huile incolore quand on vient de le préparer; mais si on le conserve, on voit que cette huile se résinifie à l'air avec une grande facilité et qu'elle se transforme en une matière noire. Pourtant certains échantillons, lorsqu'ils ont été préparés soigneusement, ne noircissent pas à l'air d'une façon appréciable. Il est par conséquent probable que la matière qui serésinifie n'est point le furfurol lui-même, mais une impureté qu'il contient généralement, impureté qui est fort probablement le *méthylfurfurol* récemment étudié par M. Maquenne.

Il est très difficile, sinon impossible, de se procurer dans le commerce du furfurol pur et ne noircissant pas à la lumière. Le furfurol commercial prétendu pur, séché, bout à 162°-163°, c'est le point d'ébullition indiqué par certains auteurs; après une purification rigoureuse, le furfurol bout exactement à 161°. Il est cependant nécessaire, si l'on veut étudier avec quelque rigueur la toxicité et les propriétés physiologiques de ce corps, de l'employer parfaitement rectifié et débarrassé de ses impuretés (méthylfurfurol, eau, etc.). C'est ce que nous pensons avoir fait[1].

Les propriétés physiologiques du furfurol ont été de la part de M. Lépine l'objet d'une communication à la Société de biologie en 1887, et de la part de MM. Laborde et Magnan l'objet d'un mémoire publié dans la *Revue d'hygiène* en 1887 et d'une communication à l'Académie de médecine en 1895.

Dans le présent travail, nous nous proposons de mesurer la toxicité du furfurol (toxicité expérimentale et toxicité vraie), puis de décrire les différents symptômes de l'empoisonnement aigu par cette matière toxique que nous avons observés au cours de nos expériences.

1. Nous avons fait nos premières recherches avec du furfurol du commerce réputé pur; puis nous les avons répétées avec du furfurol chimiquement pur que M. André, professeur agrégé à la Faculté de médecine, suppléant M. Berthelot au Collège de France, a bien voulu préparer à notre intention. Nous lui adressons nos remerciements.

MESURE DE LA TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Nous avons donné de l'équivalent toxique expérimental, c'est-à-dire de la mesure de la toxicité expérimentale d'un corps, la définition suivante : *l'équivalent toxique expérimental est la quantité de substance toxique qu'il faut injecter pour amener la mort d'un kilogramme d'animal, lorsqu'on continue l'injection jusqu'au moment de la mort constatée par la dernière respiration et l'arrêt du cœur.*

Conformément aux règles que nous avons établies (1), nous nous sommes servis du vase de Mariotte comme appareil à injection, et nous avons additionné la solution d'une substance anticoagulante non toxique, l'extrait de sangsues.

Nous avons injecté le liquide à la température du corps de l'animal.

Nous avons réglé la vitesse de l'injection de telle manière que le poison ait le temps d'agir complètement sans qu'il puisse être éliminé d'une matière notable par l'excrétion urinaire.

1° ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL DU FURFUROL POUR LE CHIEN

Nous avons pris des chiens de poids très différents (variant du simple au double) et de races également différentes.

Nous avons fait l'injection sur des animaux *à jeun*, d'une part, pour avoir plus exactement leur poids, et, d'autre part, pour éviter les vomissements toujours gênants.

L'injection est faite par une des ramifications sous-cutanées de la saphène externe et ne nécessite qu'une très légère incision de la peau.

La quantité de liquide injecté a été évaluée par pesées

1. *Archives de méd. exp. et d'anat. comp.*, janvier 1896.

faites avec une balance sensible au demi-gramme. On a donc une rigueur tout à fait suffisante.

Pour avoir la quantité du liquide injecté, on pèse l'animal avant et après l'injection, et on ajoute s'il y a lieu le poids des matières évacuées (salive, urine, matières fécales, sang), matières qu'on a soin de recueillir exactement en totalité. C'est dans ces conditions que nous avons fait les expériences résumées dans le tableau suivant :

TABLEAU I. — Toxicité expérimentale. — Chiens.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS de L'ANIMAL.	DURÉE de l'expérience.	FURFUROL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ.	QUANTITÉ de matières évacuées.
		kil.				
A	15 octobre.	8,485	27	0,0076	0,20	20
B	3 février 1896.	7,494	23	0,0087	0,20	30
C	26 décembre.	7,582	35	0,0060	0,21	222
D	2 octobre.	7,090	78	0,0029	0,23	135
E	17 septembre.	4,380	43	0,0053	0,23	260

On voit que, chez des chiens dont les poids varient de $4^k,380$ à $8^k,485$ c'est-à-dire presque du simple au double, l'équivalent toxique expérimental n'a varié que de 0,20 à 0,23, et a pour valeur moyenne 0,214 lorsque la vitesse d'injection du poison varie de 0,003 à 0,009 par minute et par kilogramme et qu'il y a une excrétion nulle, minime, ou du moins peu abondante.

Influence de la vitesse d'injection. — Nous venons de préciser exactement les conditions de vitesse d'injection dans lesquelles on trouve cette valeur 0,214 pour la dose toxique expérimentale du furfurol[1]. Si on modifie cette vitesse, soit en faisant l'injection très rapidement, soit en la faisant très lentement, on arrivera à un résultat différent. Le tableau

1. A. JOFFROY et R. SERVEAUX, *loc. cit.* Nous mesurons la vitesse d'injection par la quantité de *matière toxique* qu'on injecte par minute à *un kilogramme* d'animal. La quantité d'excipient est en effet négligeable et elle n'influe pas sur les résultats, à la condition qu'elle ne soit pas assez grande pour amener des troubles d'origine mécanique.

suivant nous montre les résultats obtenus avec une vitesse trop grande :

TABLEAU II. — Toxicité expérimentale. — Chiens.

INFLUENCE DE LA VITESSE DE L'INJECTION

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS de L'ANIMAL.	DURÉE de l'expérience.	FURFUROL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ.	QUANTITÉ de matières évacuées
		kil.				
A	19 octobre.	5,000	20	0,0156	0,29	50
B	25 octobre.	4,743	12	0,0390	0,46	17
C	28 octobre.	10,405	7	0,1221	0,85	24

On voit, en comparant les résultats du tableau II entre eux et avec ceux du tableau I, que la dose toxique expérimentale est successivement 0,20 — 0,29 — 0,46 — 0,85, lorsque les vitesses d'injection croissent depuis 0,0076 en prenant pour valeurs successives 0,0156 — 0,0390 — 0,1221.

Si nous prenons comme unité de vitesse d'injection la vitesse d'injection de la première expérience, et comme unité de dose toxique la dose toxique de cette première expérience, nous voyons que, lorsque les vitesses croissent comme 1 — 2 — 5 — 17, les doses toxiques croissent comme 1 — 1,45 — 2,3 — 4,25.

La dose toxique *expérimentale* s'accroît donc en même temps que la vitesse d'injection, mais beaucoup moins vite que cette dernière. Nous avons dit dans le mémoire cité plus haut comment on pouvait expliquer ces faits, nous n'y reviendrons donc pas.

Signalons simplement la façon dont nous augmentions la vitesse de l'injection :

Dans certaines expériences, nous avons simplement accru la vitesse du débit du vase de Mariotte, nous servant de la même solution. Mais dans certains cas, on pourrait objecter à cette manière de faire que la quantité de liquide injecté pendant l'unité de temps devient trop grande et, par suite, occasionnerait des accidents mécaniques.

Aussi, dans d'autres expériences, avons-nous augmenté la rapidité d'injection du poison, non plus en augmentant la vitesse du débit, mais en augmentant la richesse en poison de la solution injectée. De cette façon les troubles mécaniques sont écartés; mais on doit satisfaire ici à deux conditions :

1° Il faut que la substance soit entièrement dissoute;

2° La solution ne doit pas être assez concentrée pour que le poison puisse agir *chimiquement* d'une façon violente.

Influence de l'excrétion. — Pour éviter l'augmentation artificielle de la dose toxique par une vitesse d'injection trop grande, il ne faut pas tomber dans l'excès contraire et injecter trop lentement, car on permet alors à l'animal de se débarrasser d'une partie du poison par ses excrétions, entre autres, et surtout par l'urine, si bien qu'il en résulte une augmentation artificielle de la dose toxique expérimentale toute différente de celle indiquée précédemment, mais non moins nette.

Comme nous avons développé très longuement ces faits[1], nous n'y reviendrons pas, et nous nous contenterons de citer deux expériences qui mettent bien en lumière cet accroissement parfois énorme de la dose toxique expérimentale.

TABLEAU III. — Toxicité expérimentale. — Chiens.

INFLUENCE DE L'EXCRÉTION

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS de L'ANIMAL.	DURÉE de l'expérience.	FURFUROL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ.	QUANTITÉ de matières évacuées.
		kil.				
A	12 octobre.	7,270	127	0,0032	0,41	806
B	30 septembre.	13,170	249	0,0026	0,60	1000

2° ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL DU FURFUROL POUR LE LAPIN

La recherche de la toxicité expérimentale du furfurol pour le lapin nous a donné des nombres comparables à ceux obte-

1. A. JOFFROY et R. SERVEAUX, *loc. cit.*, janvier 1896.

tenus chez le chien. Les injections faites dans les mêmes conditions que pour les chiens, avec des précautions identiques et effectuées dans la veine marginale d'une oreille, nous ont donné les résultats suivants :

TABLEAU IV. — Toxicité expérimentale. — Lapins.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS de L'ANIMAL.	DURÉE de l'expérience.	FURFUROL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ.	QUANTITÉ de matières évacuées.
		kil.				
A	23 juillet.	2,162	9	0,0124	0,21	0
B	23 octobre.	2,242	18	0,0250	0,22	0
C	23 juillet.	2,004	15	0,0158	0,24	0
D	23 octobre.	2,057	23	0,0116	0,26	0
E	23 juillet.	2,133	20	0,0135	0,27	0

La dose toxique expérimentale moyenne du furfurol pour le lapin est donc 0,24 quand on injecte la matière toxique avec des vitesses variant de 0,0116 à 0,0250 par minute et par kilogramme.

Influence de la vitesse d'injection. — Signalons également ici l'influence de la vitesse d'injection, qui n'est pas moins nette que pour les chiens.

Voici, en effet, quelques chiffres :

TABLEAU V. — Toxicité expérimentale. — Lapins.

INFLUENCE DE LA VITESSE D'INJECTION

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS de L'ANIMAL.	DURÉE de l'expérience.	FURFUROL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ.	QUANTITÉ de matières évacuées.
		kil.				
A	15 octobre.	1,772	34	0,0048	0,16	0
B	25 —	2,329	7	0,0404	0,28	0
C	26 —	2,232	5	0,0878	0,43	0
D	28 —	2,618	3	0,2419	0,72	0

Dans la première de ces expériences (lapin A, 15 octobre), quoique la vitesse d'injection ait été très faible, puisqu'on n'injectait que 0,0048 de furfurol par kilogr. et par minute, il n'y a pas eu d'excrétion urinaire, et le chiffre de la toxicité est au-dessous de la moyenne et se rapproche de celui de la toxicité vraie. Dans les expériences suivantes (lapins B, C, D), la vitesse d'injection augmente et, avec elle, le chiffre de la toxicité expérimentale.

Si nous comparons ces derniers nombres entre eux et avec l'expérience du tableau IV, qui donne précisément comme mesure de la toxicité expérimentale la dose toxique moyenne, on voit que si les vitesses d'injection sont entre elles comme:

1 — 2,62. — 5,55 — 15,31,

les doses toxiques expérimentales sont entre elles comme :

1 — 1,16 — 1,79 — 3.

Nous ne pouvons donc que répéter encore que lorsqu'on parle de toxicité expérimentale et de dose toxique expérimental, *il faut bien fixer la vitesse de pénétration du poison dans l'organisme*.

3° ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL POUR LE COBAYE

Nous avons également mesuré la toxicité expérimentale du furfurol chez le cobaye. Comme nous trouvions des résultats comparables en tous points, aussi bien quant à la dose toxique qu'au point de vue des effets physiologiques observés pendant cette intoxication aiguë, nous n'avons pas cru nécessaire de multiplier les expériences.

Pour réaliser les injections intra-veineuses chez le cobaye, nous avons injecté la solution de furfurol dans la jugulaire, les vaisseaux des membres étant beaucoup trop petits pour que nous puissions nous en servir facilement pour les injections.

Les injections étant faites avec une vitesse variant de 0,0114 à 0,0160, nous avons vu la dose toxique expérimen-

tale osciller de 0,18 à 0,24; la dose toxique expérimentale moyenne est donc de 0,21, comme le montre le tableau suivant:

TABLEAU VI. — Toxicité expérimentale. — Cobayes.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS de L'ANIMAL.	DURÉE de l'expérience.	FURFUROL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ.	QUANTITÉ de matières évacuées.
1	25 septembre.	825	14	0,0128	0,18	0
2	21 octobre.	627	13	0,0100	0,21	0
3	25 septembre.	625	21	0,0114	0,24	0

Comparaison des chiffres trouvés chez le chien, le lapin et le cobaye. — Si nous résumons les résultats que nous avons obtenus, nous voyons qu'on a pour les doses toxiques expérimentales moyennes :

0,21 . . . . chez le chien,
0,24 . . . . chez le lapin,
0,21 . . . . chez le cobaye.

En somme, on peut dire déjà qu'il n'y a pas une bien grande différence de résistance entre ces animaux.

En outre, il semblerait que le lapin est l'animal le plus résistant. Est-ce bien exact?

Pour répondre à cette question il nous suffit de consulter nos tableaux et d'examiner quelles ont été les vitesses d'injection employées dans ces trois séries d'expériences.

Or, nous constatons que les vitesses de pénétration du produit toxique injecté aux lapins et aux cobayes (Tabl. IV et Tabl. VI) ont été très comparables.

Nous pouvons donc bien accepter les chiffres 0,24 et 0,21 pour ces deux sortes d'animaux.

Mais nous voyons que les vitesses d'injection ont été beaucoup moindres pour les chiens; le nombre 0,215 déterminé pour cet animal (Tabl. I) n'est donc pas entièrement comparable aux nombres trouvés pour le cobaye et le lapin.

En consultant le tableau II, nous voyons que le chien A a été injecté avec une vitesse égale aux vitesses d'injection usitées généralement dans nos expériences sur le cobaye et le lapin. Or, la dose toxique [a été de 0,29.

C'est donc celle-ci que nous devrions prendre pour le chien, afin de comparer la résistance d'un kilogramme de cet animal à un kilogramme de cobaye et à un kilogramme de lapin; car, pour que la comparaison soit exacte, *il faut qu'un kilogramme d'animal*, quel qu'il soit, *reçoive dans le même temps la même quantité de matière toxique.*

Nous aurions alors pour doses toxiques expérimentales :

chez le chien, ...	0,29
chez le lapin, ...	0,24
chez le cobaye, ...	0,21

Et on voit que dans ces trois groupes d'animaux, c'est le chien qui résisterait le mieux à l'empoisonnement par le furfurol. Mais cette différence de résistance est en somme bien minime (au moins quand on ne tient compte que de la dose toxique expérimentale, la seule dont nous nous occupions actuellement) et moindre certainement que l'erreur imputable aux procédés expérimentaux.

Nous pouvons conclure en disant que chez le chien, le lapin, le cobaye, la *toxicité expérimentale* du furfurol est sensiblement la même, et qu'en injectant environ $0^{gr},015$ de furfurol par minute et par kilogramme d'animal, on arrive pour tous ces animaux à un *coefficient de toxicité* voisin de $0^{gr},24$. On élève ce chiffre en faisant une injection plus rapide, on l'abaisse en faisant une injection plus lente.

MESURE DE LA TOXICITÉ VRAIE

Nous avons donné de l'équivalent toxique vrai, c'est-à-dire de la mesure de la toxicité vraie d'un corps, la définition suivante : *l'équivalent toxique vrai est la quantité de substance toxique nécessaire et suffisante pour amener par elle-même, lorsqu'elle est dans le sang, la mort d'un kilogramme d'animal dans un court délai.*

Pour mesurer cet équivalent, nous injectons dans les veines d'un animal une quantité déterminée de poison. Si l'animal meurt rapidement, on a atteint ou même dépassé la dose toxique vraie; au contraire, s'il se rétablit, quels que soient les accidents qu'il ait présentés, on est au-dessous de cette dose toxique.

En conséquence, nous groupons nos expériences en trois séries : la première contient les expériences dans lesquelles la quantité injectée est telle que tous les animaux survivent ; la troisième comprend les expériences dans lesquelles la quantité de poison injectée est telle que tous les animaux meurent sans exception ; enfin la seconde série contient les expériences dans lesquelles les animaux, ayant reçu des doses de poison intermédiaires à celles des deux séries précédentes, les uns survivent et les autres meurent, selon qu'ils sont plus ou moins résistants. Il est bien évident que la dose toxique vraie sera comprise entre le chiffre le plus élevé et le chiffre le moins élevé de cette série.

On peut par de nouvelles expériences rapprocher les valeurs extrêmes de l'équivalent toxique vrai, et prendre pour équivalent toxique vrai la valeur supérieure, puisqu'en injectant cette dose de poison par kilogramme d'animal, on est certain d'amener la mort à coup sûr, et qu'en diminuant légèrement cette dose, les animaux pourraient survivre.

Procédés employés pour l'injection. — Pour faire ces injections, nous avons employé concurremment deux instruments : une grosse seringue à vis et notre vase de Mariotte. L'emploi d'une grosse seringue à vis, permettant de faire l'injection d'une façon assez régulière, nous a donné chez le chien, pour le furfurol, des résultats comparables à ceux obtenus avec le vase de Mariotte; tandis que chez le lapin, avec la seringue, on provoquait la mort plus rapidement.

Nous avons d'ailleurs pris les mêmes précautions que lors de la recherche de la toxicité expérimentale.

1° ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DU FURFUROL POUR LE CHIEN

Nous avons injecté avec la seringue une première série de chiens de race et d'âge différents et dont les poids variaient de 5k,800 à 11k,374.

Le tableau suivant résume cette première série :

TABLEAU VII. — Toxicité vraie (injections à la seringue). — Chiens.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS du CHIEN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.			
A	31 octobre.	10,268	0,980	0,0964	Survie.
B	4 novembre.	7,700	0,927	0,1199	Survie.
C	5 —	5,898	0,778	0,1373	Survie.
D	6 —	11,374	1,585	0,1371	Survie.
E	7 —	6,900	0,97	0,141	Survie.
F	12 —	5,800	0,990	0,1707	Survie.
G	14 novembre.	6,588	1,1338	0,1721	Survie de 2 j.
H	15 novembre.	6,492	1,65	0,254	M. en 23 min.

Il nous montre que tous les chiens ayant reçu moins de 0,1707 de furfurol par kilogramme ont survécu, qu'un chien ayant reçu 0,1721 a survécu deux jours, que la dose de 0,254 tue très rapidement (en 23 minutes) et par conséquent est au-dessus de l'équivalent toxique vrai.

Cette première série nous montre déjà que l'équivalent toxique vrai est compris entre 0,17 et 0,25 ; elle restreint donc bien nos recherches. C'est entre ces deux doses qu'il nous faut faire dorénavant nos injections.

Afin de nous mettre à l'abri de toute critique nous avons fait ces injections avec le vase de Mariotte et nous avons fait successivement deux séries d'expériences.

Les premières ont été faites avec des solutions de furfurol

étendues, le taux de la solution variant de 1 à 5 p. 1000. En voici les résultats sous forme de tableau :

TABLEAU VIII. — Toxicité vraie (injections au vase de Mariotte). — Chiens.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE.	POIDS du CHIEN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.			
A	4 février 1896.	16,500	2,35	0,142	Survie.
B	31 déc. 1894.	5,793	1,035	0,178	Survie.
C	2 janv. 1896.	11,876	2,17	0,182	Mort en 6 h.
D	27 déc. 1895.	4,469	0,945	0,211	M. en 3 min.

La seconde série d'expériences a été faite avec des solutions plus concentrées (taux de la solution 7 p. 100), cela dans le but d'avoir à injecter moins de liquide à nos animaux.

Voici également sous forme de tableau les résultats de cette seconde série :

TABLEAU IX. — Toxicité vraie. — Résumé des expériences sur le Chien.

NUMÉROS.	DATE de l'expérience 1896.	POIDS du CHIEN.	QUANTITÉ de furfurol injectée à l'animal.	TITRE de la solution de furfurol.	QUANTITÉ de furfurol injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.				
A	17 janv.	8,451	1,61	7 p. 100	0,19	Survie.
B	23 —	5,353	1,10	7 —	0,205	M. en 12 h. envir.
C	16 —	5,827	1,21	7 —	0,216	Mort en 10 j.
D	20 —	8,972	1,94	7 —	0,22	Survie.
E	22 —	6,370	1,40	7 —	0,20	M. en 14 min.
F	21 —	7,859	3,50	7 —	0,445	M. en 4 min.

Les résultats de ces deux séries sont tout à fait comparables. Peut-être les doses qu'il est possible d'injecter sans tuer l'animal avec des solutions concentrées sont-elles très légèrement supérieures.

On peut invoquer pour expliquer cela deux raisons.

D'abord la concentration même permet d'injecter à l'animal une quantité de liquide beaucoup moindre ; par suite, il ne se produit pas de réplétion du système circulatoire, et l'animal guérit des accidents avec plus de facilité.

Ensuite il y a peut-être une destruction légère d'une certaine quantité de poison par action chimique sur les éléments anatomiques. On constate, en effet, que ces solutions fortes tachent la peau en jaune, elles agissent donc chimiquement sur les tissus à ce degré de solution.

Quoi qu'il en soit, il n'y a pas lieu d'insister davantage sur ces faits, car les différences entre le nombre des tableaux VIII et IX sont bien légères et ne méritent pas de nous arrêter plus longtemps.

Résumons maintenant nos trois tableaux dans un seul et il nous sera très aisé d'en déduire l'équivalent toxique vrai.

TABLEAU X.— Toxicité vraie. — Chiens.

MODE D'INJECTION [1].	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
S	0,0664	Survie.
S	0,1179	Survie.
S	0,1371	Survie.
S	0,1373	Survie.
S	0,141	Survie.
M	0,142	Survie.
S	0,1707	Survie.
S	0,1721	Mort en 2 j.
M	0,1781	Survie.
M	0,182	Mort en 6 h.
MC	0,19	Survie.
MC	0,205	Mort en 12 h.
M	0,211	M. en 3 min.
MC	0,216	Mort en 10 j.
MC	0,22	Survie.
M	0,22	M. en 10 min.
S	0,254	M. en 23 min.
MC	0,445	M. en 4 min.

1. S signifie que l'injection a été faite à la seringue, M que l'injection a été faite au vase de Mariotte, et C que la solution était très concentrée.

Comme nous le disons plus haut, tous les chiens qui ont reçu moins de 0,172 par kilogramme ont survécu, ils se sont rétablis très vite. Tous ceux qui ont reçu plus de 0,20 sont morts, à l'exception d'un seul qui, ayant reçu 0,22 par kilo-

gramme, est encore vivant, mais malade, un mois après l'expérience. Quant aux chiens ayant reçu une quantité de furfurol variant de 0,172 à 0,20, les uns ont survécu, les autres sont morts.

La dose toxique vraie du furfurol pour le chien a donc pour limite minimum 0,17 et pour limite maximum 0,205.

Nous dirons donc, en conséquence et conformément à nos conventions, que l'équivalent *toxique vrai du furfurol pour le chien, c'est-à-dire la dose qui mesure la toxicité vraie, est un peu supérieure à* 0,20.

Le chien C (tableau IX) a mis, il est vrai, 10 jours à mourir, mais il a toujours été assez malade pendant ces 10 jours pour qu'on s'attende à chaque instant à sa mort. Quant à l'expérience D (tableau IX), elle constitue une exception. Le chien de cette expérience était très vigoureux, sa résistance était peut-être au-dessus de la moyenne; mais nous ne pensons pas que ce soit là la véritable cause de l'exception qu'il semble constituer, car le chien s'est mis à uriner aussitôt le commencement de l'injection qui a duré trois minutes seulement et a continué à uriner sans interruption pendant une demi-heure environ. Nous avons déjà insisté longuement sur cette cause d'erreur : l'excrétion urinaire; nous n'y reviendrons pas; mais il était très intéressant de signaler que, même dans la recherche des toxicités vraies, l'excrétion peut modifier profondément les résultats. Cette expérience le démontre nettement.

2° ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DU FURFUROL POUR LE LAPIN

Comme pour le chien, nous avons fait, en premier lieu, une série d'expériences en faisant nos injections avec une seringue.

Si nous résumons ces expériences dans le tableau suivant, l'équivalent toxique vrai nous semblerait devoir être voisin de 0,09 ou de 0,10.

TABLEAU XI. — Toxicité vraie (injections à la seringue). — Lapins.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS du LAPIN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.			
A	30 octobre.	1,864	0,143	0,077	Survie.
B	29 —	2,192	0,20	0,091	Survie.
C	30 octobre.	1,913	0,188	0,096	M. en 14 min.
D	18 novembre.	2,048	0,1978	0,0965	Mort en 6 h.
E	21 —	2,309	0,229	0,099	M. en 21 min.
F	2 —	2,199	0,218	0,100	Mort en 7 h.
G	2 —	2,129	0,269	0,127	M. en 12 min.

Tous les lapins qui, en effet, ont reçu moins de 0,096 de furfurol par kilogramme ont parfaitement guéri; tous ceux qui ont reçu cette dose ou une dose supérieure sont morts.

Reprenant, comme pour les chiens, les expériences à l'aide du flacon de Mariotte, nous avons fait des injections soit avec des solutions de furfurol assez étendues (1 à 5 p. 1000), soit avec des solutions relativement concentrées (5 et 7 p. 100). Voici, sous forme de tableaux, les résultats de ces deux séries de mesures :

TABLEAU XII. — Toxicité vraie (injections au vase de Mariotte, solutions de 1 à 5 p. 1000). — Lapins.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE.	POIDS du LAPIN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.			
A	3 janvier 1896.	2,174	0,16	0,073	Survie.
B	22 déc. 1895.	2,006	0,186	0,092	Survie.
C	5 février 1896.	2,056	0,20	0,097	Survie.
D	23 déc. 1895.	2,152	0,22	0,102	Survie.
E	6 février 1896.	1,881	0,20	0,106	Survie de 9 j.
F	20 — —	2,076	0,225	0,108	Survie.
G	21 — —	2,269	0,25	0,110	Survie.
H	21 — —	1,909	0,23	0,125	Survie.
I	23 — —	1,877	0,24	0,127	Survie.
K	23 — —	2,030	0,27	0,133	M. après 3 m.
L	23 — —	2,015	0,27	0,134	Survie.
M	27 — —	1,835	0,26	0,141	M. après 2 m.
N	23 — —	1,808	0,26	0,143	M. en 14 h.
O	27 — —	2,079	0,31	0,150	M. en 10 h.

TABLEAU XIII. — Toxicité vraie (solutions concentrées, vase de Mariotte) Lapins.

NUMÉROS.	DATE de l'expérience 1896.	POIDS du LAPIN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	TITRE de la SOLUTION de furfurol.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.				
A	13 janv.	2,370	0,213	7 p. 100	0,09	Survie.
B	27 —	2,113	0,20	5 p. 100	0,095	Survie.

Enfin, pour déterminer avec facilité notre dose toxique vraie, résumons les trois tableaux précédents en un seul :

TABLEAU XIV. — Toxicité vraie. Résumé des expériences sur le lapin.

MODE D'INJECTION [1].	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.	MODE D'INJECTION.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
M	0,073	Survie.	M	0,102	Survie.
S	0,077	Survie.	M	0,106	Survie de 9 j.
MC	0,09	Survie.	M	0,108	Survie.
S	0,091	Survie.	M	0,110	Survie.
M	0,092	Survie.	M	0,125	Survie.
MC	0,095	Survie.	M	0,127	Survie.
			S	0,127	M. en 12 min.
S	0,096	M. en 12 min.	M	0,133	M. ap. 3 min.
M	0,096	M. en 3 min.	M	0,134	Survie.
S	0,965	Mort en 6 h.	M	0,141	M. ap. 14 h.
M	0,097	Survie.	M	0,143	M. ap. 2 min.
S	0,099	M. en 21 min.	M	0,150	M. ap. 10 h.
S	0,100	Mort en 7 h.			

1. S signifie que l'injection a été faite à la seringue, M que l'injection a été faite au vase de Mariotte, et C que la solution était très concentrée.

Ce dernier tableau nous montre nettement que tous les lapins qui ont reçu une dose de furfurol moindre que 0gr,096 par kilogramme se rétablissent et que si la dose injectée est supérieure à 0gr,14 la mort survient très rapidement.

De plus, on voit que si la dose injectée à la seringue varie de 0,096 à 0,100, tous les animaux meurent, tandis qu'on

peut injecter des quantités de furfurol beaucoup plus fortes, 0gr,12 par kilogramme et même près de 0gr,14, sans tuer les lapins quand on emploie le vase de Mariotte. Nous pouvons donc admettre pour le lapin *comme coefficient de toxicité vraie un chiffre approchant de 0gr,14.*

3° ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DU FURFUROL POUR LE COBAYE

Nous avons fait sur le cobaye quelques expériences seulement.

TABLEAU XV. — Toxicité vraie (injections à la seringue). — Cobayes.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1895.	POIDS du COBAYE.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		gr.			
A	7 novembre.	544	0,0294	0,054	Survie.
C	7 —	506	0,0648	0,128	Survie.
D	11 novembre	550	0,0952	0,173	M. en 190 min.

D'après le cobaye D, qui meurt en 130 minutes, le nombre 0gr,173 serait voisin de la dose toxique vraie du furfurol pour le cobaye. Nous ne voudrions pas donner ce nombre comme un chiffre précis, d'autant plus que les expériences ont été faites avec la seringue.

COMPARAISON DE LA TOXICITÉ VRAIE CHEZ LE CHIEN ET LE LAPIN. — COMPARAISON DE LA TOXICITÉ VRAIE AVEC LA TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE.

La comparaison des équivalents toxiques vrais chez le chien et le lapin (nous laissons de côté le cobaye sur lequel nous n'avons pas de données suffisantes) nous montre que le chien résiste plus au furfurol que le lapin, puisque, en chiffres ronds, avec une dose de furfurol capable de tuer deux kilogrammes de lapin, on ne peut tuer qu'un kilogramme et demi de chien.

Ce résultat nous prouve que nous avions raison de prendre comme dose toxique expérimentale chez le chien 0gr,29, lorsque nous voulions la comparer à la dose toxique expérimentale chez le lapin, et montre qu'il faut tenir compte comme nous l'indiquons plus haut de la quantité de matière toxique qui pénètre par minute dans un kilogramme d'animal. Il apporte une démonstration nouvelle de ce que nous avons déjà énoncé dans un mémoire antérieur, à savoir : que lorsque l'on fait l'injection très lentement, il faut une dose de poison moindre pour tuer l'animal, à la condition que l'animal n'élimine pas une quantité notable de poison, et que *plus l'injection est lente, plus la dose toxique expérimentale se rapproche de la dose toxique vraie.*

Il suffit de comparer entre eux les nombres que nous avons obtenus chez le chien et le lapin pour se rendre compte de la vérité de ces affirmations.

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES ET INTRA-STOMACALES

Les injections intra-musculaires ne présentent, pour le but que nous nous proposons dans ce mémoire, aucun avantage sur les injections intra-veineuses, puisque nous sommes arrivés à prévenir les accidents imputables à ce mode d'expérimentation, et, de plus, comme nous allons le montrer, les injections interstitielles entraînent par elles-mêmes des causes d'erreur qu'on ne peut éviter.

Dans les injections interstitielles, on ne connaît à aucun moment la dose du poison contenu dans le sang, car on ne sait ni comment ni avec quelle rapidité se fait l'absorption; puis, comme pendant la durée de la résorption, durée que d'ailleurs on ignore, il se fait une élimination, à aucun moment le sang ne contient la quantité totale de poison qu'on a injectée, d'autant plus que, dans certains cas, des actions chimiques locales peuvent détruire une certaine partie de la substance toxique.

Et ici, on ne peut pas se mettre en garde contre l'élimination en injectant plus vite, puisqu'on ne peut pas agir sur

l'absorption. D'ailleurs cette absorption est peut-être extrêmement lente, au moins dans certains cas, car elle peut donner lieu à une intoxication qu'on pourrait qualifier de subaiguë. Cette simultanéité de l'élimination et de l'absorption nous fait prévoir déjà que la dose toxique déterminée par injections interstitielles sera plus élevée que la dose toxique vraie déterminée par injections intra-veineuses.

Faut-il pour toutes ces raisons rejeter complètement les injections intra-musculaires? Nous ne le pensons pas; car si, en aucun cas, on ne peut les regarder comme un procédé permettant de mesurer exactement la toxicité, en revanche, elles peuvent rendre les plus grands services pour l'étude des intoxications subaiguës ou chroniques.

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES DE FURFUROL AUX CHIENS

Nous avons injecté d'abord du furfurol dans les muscles de la cuisse de plusieurs chiens, et voici le tableau résumé de nos expériences.

TABLEAU XVI. — Injections intra-musculaires. — Chiens.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896.	POIDS du CHIEN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.			
A	10 février.	13,102	2,33	0,178	Survie.
B	9 janvier.	7,719	1,38	0,178	Survie.
C	10 —	7,521	1,935	0,25	Survie.
D	14 —	7,410	2,45	0,33	Survie.

Pour le chien A, nous avons constaté un abaissement maximum de température de 1° et une perte de connaissance de 30 minutes.

Pour le chien B, on a eu également un abaissement de 8/10 et une perte de connaissance de 32 minutes.

Le chien C, nous a donné un abaissement de température de 2° avec une perte de connaissance de 40 minutes.

Déjà cette expérience nous montre qu'il doit y avoir une élimination très notable du poison pendant la durée de l'absorption, car nous savons que si, à un moment donné, le chien avait eu dans le sang 0gr,25 de furfurol par kilogramme, il serait mort à coup sûr en quelques minutes.

Mais cette élimination est mise en évidence pour le chien D, car, bien qu'ayant reçu 0gr,33 de furfurol, il n'a jamais eu de perte de connaissance et l'abaissement de température maximum n'a été que de 7/10e. Dans ce dernier cas, l'élimination a été visible; car 10 minutes après l'injection, le chien s'est mis à uriner abondamment, puis a de nouveau uriné à plusieurs reprises pendant les deux heures qui ont suivi.

Nous n'avons pas besoin d'insister sur ce fait significatif que l'animal qui a reçu la plus forte dose de poison se trouve être celui qui a présenté les symptômes d'intoxication les plus atténués.

INJECTIONS INTRA-MUSCULAIRES DE FURFUROL AUX LAPINS

Nous avons voulu aussi nous assurer que chez le lapin, comme chez le chien, les accidents déterminés par le furfurol injecté dans l'épaisseur des muscles ne sont pas proportionnels aux doses du poison. C'est ce qui ressort du tableau suivant qui résume nos expériences :

TABLEAU XVII. — Injections intra-musculaires. — Lapins.

NUMÉROS.	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896.	POIDS du LAPIN.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée à l'animal.	QUANTITÉ DE FURFUROL injectée par kilogr.	RÉSULTAT.
		kil.			
A	6 janvier.	2,017	0,16	0,078	M. en 4 jours.
B	6 —	2,608	0,22	0,084	Survie.
C	7 —	1,969	0,22	0,11	Survie.
D	7 —	2,200	0,25	0,115	M. en 8 jours.
E	8 —	1,774	0,24	0,135	M. en 2 jours.
F	8 —	1,788	0,24	0,134	M. en 1 h. 1/2.
G	1 mars.	1,781	0,28	0,156	M. en 3 h.
H	1 —	1,942	0,32	0,165	Survie.

Signalons encore une fois ce fait que le lapin qui a reçu la dose énorme de $0^{gr},165$ de furfurol par kilogramme a survécu, tandis que ceux qui n'ont reçu que $0^{gr},156$ et même $0^{gr},134$ sont morts très rapidement.

Il est évident, nous le répétons, que la méthode des injections intra-musculaires ne peut servir à mesurer la toxicité vraie du furfurol.

INJECTIONS INTRA-STOMACALES

Quant aux injections intra-stomacales, on ne peut pas les appliquer pour mesurer la toxicité du furfurol. Nous avons, en effet, essayé ce mode d'expérimentation, mais le furfurol produit rapidement des vomissements violents et la plus grande partie du poison se trouve rejetée de ce fait.

Ce mode d'expérimentation est donc inapplicable, au moins quand on veut étudier l'intoxication aiguë par le furfurol et surtout déterminer l'équivalent toxique de ce corps.

Ce procédé, par contre, est applicable à l'étude de l'intoxication subaiguë et chronique.

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LE FURFUROL

Pour décrire les symptômes présentés par les différents animaux au cours de l'intoxication aiguë par le furfurol. nous allons d'abord résumer quelques-unes de nos expériences; puis nous classerons et nous décrirons successivement les phénomènes pathologiques constatés pour chaque appareil en particulier.

Afin de restreindre le nombre d'expériences que nous allons relater ici, nous nous contenterons d'en choisir une dans chacun des tableaux que nous avons établis, de façon que, autant que possible, les différents cas cliniques soient représentés.

Chien A (Tableau I). 15 octobre 1895.

On injecte dans une des branches cutanées de la veine saphène d'un chien paraissant vigoureux et en bonne santé, pesant $8^{kil},485$ grammes,

une solution de furfurol commercial dit pur, à 1 p. 100, additionnée d'extrait de sangsues (huit têtes pour un litre) et de chlorure de sodium (8 p. 1 000).

L'injection est faite avec une vitesse moyenne, de 0,0076 de furfurol par minute et par kilogramme, soit 65 cc. de la solution.

Dès le début de l'expérience le chien se plaint, s'agite, et émet une très petite quantité d'une urine bien colorée.

18e minute. L'animal a reçu 0,1 368 de furfurol par kilogramme, il respire lentement et entre chaque respiration il s'écoule un temps de plus en plus long.

20e minute. L'animal a reçu 0,1 520 de furfurol par kilogramme, on compte seulement deux respirations pendant une minute. Les poses respiratoires sont successivement de 10, 25 et 35 secondes.

22e minute. L'animal a reçu, 0,1 672 de furfurol par kilogramme, il cesse complètement de respirer pendant deux minutes environ (exactement 1 minute 55 secondes), et la respiration se rétablit ensuite peu à peu. Le cœur se ralentit mais n'a pas cessé de battre.

24e minute. L'animal a reçu, 0,1 824 de furfurol par kilogramme. Les inspirations se font d'abord toutes les 15 secondes, puis toutes les 10 secondes, ensuite toutes les 5 secondes.

27e minute. L'animal a reçu 0,2 052 de furfurol par kilogramme. Les respirations sont de plus en plus superficielles, et la mort arrive à la 27e minute.

A l'autopsie, on constate qu'il n'y a de caillots ni dans le cœur, ni dans les vaisseaux. Le foie et les reins sont très congestionnés, les poumons sont également congestionnés, très œdématiés et présentent quelques rares foyers hémorragiques.

Le poids de l'animal ayant augmenté de 1 735 grammes et l'urine évacuée pesant 20 grammes, le chien a reçu 1 755 grammes de solution, ce qui représente 65 cc. de solution par minute, soit 7cc,6 par minute et par kilogramme, c'est-à-dire, 0,0076 de furfurol. La toxicité expérimentale aurait ici pour mesure 0,20.

Chien B (Tableau II). 25 octobre.

On injecte dans une des branches cutanées de la veine saphène d'un chien de 4kil,948 grammes, en bonne santé, une solution de furfurol commercial dit pur, à 10 p. 1 000 additionnée d'extrait de sangsues (12 têtes pour un litre) et de chlorure de sodium (8 p. 1 000).

L'injection est faite relativement vite, car si la quantité de solution injectée par minute à l'animal n'est que de 18cc,500 cette quantité représente en raison de la concentration 0,0390 de furfurol par minute et par kilogramme.

Avant l'injection, le chien respire 13 fois par minute et sa température rectale est de 38°,7.

Pendant toute la durée de l'injection, le chien ne présente aucune

convulsion, aucun mouvement, il ne se plaint pas, et on constate seulement des variations dans le rythme respiratoire.

Les inspirations sont successivement de :

2e minute, 0,0780 de furfurol injecté par kgr., 52 respirations pendant une minute.

4e minute, 0,1560 de furfurol injecté par kgr., 24 respirations pendant une minute.

5e minute, 0,1950 de furfurol injecté par kgr., 35 respirations pendant une minute.

6e minute, 0,2340 de furfurol injecté par kgr., 13 respirations pendant une minute.

7e minute, 0,2730 de furfurol injecte par kgr., 15 respirations pendant une minute (à ce moment le chien urine un peu).

8e minute, 0,3120 de furfurol injecté par kgr., 18 respirations pendant une minute.

9e minute, 0,3510 de furfurol injecté par kgr., 12 respirations pendant une minute.

10e minute, 0,3900 de furfurol injecté par kgr., 7 respirations pendant une minute.

11e minute, 0,4290 de furfurol injecté par kgr., 14 respirations pendant une minute.

12e minute, 0,4680 de furfurol injecté par kgr., 4 respirations pendant une minute. Et le chien meurt en 12 minutes, sans avoir présenté aucun phénomène convulsif.

La température rectale, au moment de la mort, est descendue à 36°,8, ce qui représente une diminution de 1°,910 en 12 minutes.

A l'autopsie, on constate qu'il n'y a pas de coagulation et que le foie, les reins et les poumons sont congestionnés.

En tenant compte des 17 grammes d'urine émise par l'animal et de son augmentation de poids, qui est de 205 grammes, on voit qu'on lui a injecté 222 grammes de solution, ce qui représente 0,039 de furfurol par minute et par kilogramme.

La toxicité expérimentale a donc ici pour valeur 0,468.

Chien B (Tableau III). 30 septembre 1895.

A un chien d'assez forte taille, pesant 13kil,170 grammes, âgé d'environ six mois et paraissant vigoureux, on injecte dans une des branches cutanées de la saphène externe, une solution de furfurol commercial réputé pur à 1 p. 1000 additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes pour 1 litre) et de chlorure de sodium (8 p. 1000).

L'injection est faite très lentement, et la solution injectée par minute à l'animal est de 30cc,61, ce qui représente 0,00232 de furfurol par minute et par kilogramme.

Avant de commencer l'expérience, l'animal avait 15 respirations et

120 contractions cardiaques par minute. Sa pupille avait 2 millimètres de diamètre.

Dès le début de l'injection, le chien se plaint, et il va continuer de se plaindre pendant la plus grande partie de l'expérience.

7e minute, 0,01 524 de furfurol injecté par kilogramme, 28 respirations et 104 battements de cœur.

14e minute, 0,03 048 de furfurol par kilogramme. Le chien commence à baver et il ne va pas cesser de baver jusqu'au moment de la mort.

22e minute, 0,05 104 de furfurol par kilogramme. 24 respirations et 112 révolutions cardiaques.

27e minute, 0,06 264 de furfurol injecté par kilogramme. Défécation.

42e minute 0,09 744 de furfurol injecté par kilogramme. Le chien urine abondamment. Il paraît avoir conservé toute sa sensibilité.

60e minute, 0,13 920 de furfurol injecté par kilogramme. 24 respirations et 160 révolutions cardiaques.

67e minute, 0,15 544 de furfurol injecté par kilogramme. Le chien urine de nouveau, et cette fois l'urine est abondante.

A partir de ce moment, il ne va plus cesser d'uriner jusqu'à la fin de l'expérience.

La respiration devient plus laborieuse et plus profonde.

Les plaintes, qui ont été continuelles depuis le début de l'expérience, cessent cinq minutes environ, puis reprennent.

102e minute, 0,23 664 de furfurol injecté par kilogramme. La respiration devient de plus en plus profonde. Il n'y a plus que 10 respirations par minute et le pouls est à 176.

142e minute, 0,35 944 de furfurol injecté par kilogramme. L'état du chien, qui jusqu'ici était stationnaire, paraît manifestement changer. Il se plaignait, et sa sensibilité, quoique émoussée, n'avait pas complètement disparu. A partir de ce moment, il paraît être absolument insensible, il n'a plus de réflexe cornéen et il cesse de se plaindre.

Il continue à uriner et à baver.

Il respire 20 fois par minute et son pouls est à 152.

232e minute, 0,53924 de furfurol injecté par kilogramme. Quelques petites convulsions rapides et de faible amplitude apparaissent sous forme de secousses dans les quatre membres.

236e minute, 0,54752 de furfurol par kilogramme. Bientôt ces convulsions se généralisent, leur amplitude augmente, mais elles durent une minute à peine, et cessent.

L'animal urine sans interruption.

244e minute, 0,56608 de furfurol injecté par kilogramme. Le chien, qui était redevenu tranquille et ne présentait plus aucune convulsion, se raidit brusquement, et, après un court moment de raideur tonique de tout le système musculaire, est pris de convulsions généralisées rapides, courtes, qui sont bientôt remplacées par de grandes convulsions cloniques, accompagnées de grimacement de la face et de convulsions de

la mâchoire inférieure, avec morsure de la langue. On a le tableau absolument typique de la grande attaque d'épilepsie ; vers la fin de l'attaque, le chien urine très abondamment et le liquide est projeté avec violence.

Après l'attaque, on compte 18 respirations et 92 révolutions cardiaques.

Puis la respiration devient de plus en plus rare, les contractions cardiaques diminuent et sont irrégulières.

250e minute, 0,58000 de furfurol injecté par kilogramme. Il n'y a plus que 5 respirations, et chacune d'elles est faite en 2 temps. On compte seulement 40 révolutions cardiaques.

259e minute, 0,60088 de furfurol injecté par kilogramme. Enfin le chien meurt à la 259e minute.

A l'autopsie, on constate que non seulement il n'y a pas eu de coagulation du sang, mais qu'il paraît plus liquide qu'à l'état normal. On note un peu d'ascite, un léger œdème pulmonaire, ainsi que quelques rares points hémorragiques dans les deux poumons, une congestion assez prononcée du foie et des reins.

Dans cette expérience, le poids de l'animal a augmenté de 3kgr,930 et la quantité de liquide évacué (urine et salive) est de 4 kilogrammes.

Le chien a donc reçu 7kgr,930 de solution de furfurol, ce qui représente :

2cmc,32 de solution injectée par minute et par kilogramme, c'est-à-dire 0,gr 00232 de furfurol injecté par minute et par kilogramme. La toxicité expérimentale serait donc ici de 0,60.

Lapin B (Tableau IV), 23 octobre 1895.

On injecte à un lapin de 2kil,243 dans la veine marginale de l'oreille une solution de furfurol commercial dit pur (2gr,5 de furfurol p. 1000) additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes de sangsues pour un litre) et de sel marin (8 grammes NaCl p. 1000).

L'injection est faite avec une vitesse moyenne, car le débit est de 11gr,16 de solution par minute, ce qui représente 0gr,0124 de furfurol par minute et par kilogramme.

Avant l'expérience, le lapin, attaché depuis quelques instants, a 72 respirations par minute.

On commence l'injection et rapidement la respiration diminue. Pendant la 1re minute, elle est encore de 72 ; mais dès la 3e minute, il n'y a plus que 54 inspirations, et à la 7e, on en compte seulement 52 ; puis, la respiration diminuant encore, elle s'arrête à la 8e minute, pendant 45 secondes (0,0992 de furfurol injecté par kilogramme).

Après cette première pose respiratoire de 45 secondes, il y en eut une nouvelle de 25 secondes, et ensuite les poses respiratoires sont successivement de 5 secondes, 5, — 3, — 3, —, 3, — 3, — 4, — 4, — 4, — 5, — 4, — 5, — 5, — 5, — 5, — 5, — 5, — 6, — 7, — 7, — 7.

Puis la respiration se rétablit à raison de 8 à 9 inspirations par minute.

16e minute, 0,1364 de furfurol injecté par kilogramme. Le lapin présente du myosis et de l'exophtalmie (le réflexe cornéen est absolument aboli depuis le moment de la mort apparente par suspension de la respiration).

12e minute. Brusquement des convulsions généralisées très violentes apparaissent et durent une minute environ; le lapin pousse des cris pendant toute la durée de l'attaque. Après un repos d'une minute, les convulsions reprennent très violentes, et, cette fois, il n'y a plus de cris. Ces convulsions, qui ont duré environ une minute, ont été très violentes, mais ne représentent pas l'attaque d'épilepsie classique.

15e minute, 0,1860 de furfurol injecté par kilogramme. La respiration devient de moins en moins forte et elle est irrégulière. Les efforts inspiratoires sont successivement espacés par les nombres suivants de secondes :

8, — 5, — 7, — 9, — 5, — 8, — 7, — 7, — 8, — 7, — 7, — 7, — 6, — 8, — 8, — 7, puis elle s'atténue de plus en plus, et le lapin ne respire plus que par la partie antérieure du thorax; les inspirations sont alors espacées par les nombres suivants de secondes :

6, — 7, — 7, — 7, — 9, — 8, — 9, — 27, — 7, — 7, — 5, — 10, et enfin, à la 18e minute, le lapin meurt.

L'autopsie montre qu'il n'y a pas eu coagulation du sang. On note qu'il y a de la congestion hépatique et rénale, ainsi que de la congestion pulmonaire avec œdème.

L'animal a reçu 201 grammes de solution, ce qui représente 4gr,97 de solution par minute et par kilogramme, soit 0,0124 de furfurol par minute et par kilogramme.

La durée de l'expérience a été de 18 minutes, et la dose toxique expérimentale du furfurol est, dans cette expérience, de 0,223.

Lapin C (Tableau V). 2 octobre 1895.

On injecte à un lapin de 2kil,232, dans la veine marginale de l'oreille, une solution de furfurol commercial dit pur à 20 p. 1000 additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes pour un litre) et de chlorure de sodium (8 grammes p. 1000).

L'injection est faite très vite en raison de la concentration de la solution. Le lapin ne reçoit, en effet, que 4gr,39 de solution par minute et par kilogramme, mais cette quantité représente 0gr,0878 de furfurol par minute et par kilogramme. Le lapin attaché respirait 40 fois par minute avant l'injection, et la température rectale était de 38°,8. Dès le début de l'injection, l'animal pousse des cris, puis fait entendre une plainte à chaque inspiration.

A la 3e minute (0gr2634 de furfurol par kilogramme), on compte 34 respirations. Le réflexe cornéen disparaît, il y a du myosis, et il ap-

paraît des mouvements convulsifs rythmiques dans les pattes postérieures, puis à ces mouvements, qui durent environ une minute, succèdent de grandes convulsions généralisées durant également une minute, mais on n'a pas l'attaque d'épilepsie classique. A la 5e minute (0gr,439 de furfurol injecté par kilogramme), les convulsions s'arrêtent; il y a 40 respirations par minute, et on note un myosis punctiforme.

Puis quelques mouvements convulsifs réapparaissent et le lapin meurt.

La température rectale est alors de 38°,5.

L'autopsie faite immédiatement montre la congestion habituelle et prouve l'absence de coagulation.

L'animal a reçu 49 grammes de solution, ce qui représente 4gr,390 de solution par minute et par kilogramme, soit 0,0878 de furfurol par minute et par kilogramme.

La toxicité expérimentale est ici de 0,439.

Cobaye n° 3 (Tableau VI). 25 septembre 1895.

On injecte dans la jugulaire d'un cobaye femelle pesant 625 grammes une solution de furfurol à 1 pour mille additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes pour un litre) et de sel marin (8 grammes Na Cl p. 1000).

Avant le début de l'expérience, l'animal présente 68 respirations par minute.

On lui fait l'injection assez lentement (on injecte 0,0114 de furfurol par minute et par kilogramme).

A la 11e minute, l'animal qui jusque-là n'a présenté aucun phénomène particulier cesse brusquement de respirer (il y a 0,1254 de furfurol injecté per kilogramme), et l'arrêt de la respiration dure *une minute*.

Puis le cobaye recommence à respirer, mais les poses respiratoires sont d'abord fort longues; de plus, elles ne sont pas régulières. Voici successivement, en secondes, la durée de ces poses respiratoires :

45, — 20, — 20, — 20, — 5, — 10, — 15, — 10, — 5, — 5, — 7, — 8, — 7, — 7, — 10, — 5, — 7, — 7, — 7, — 7, — 8, — 7, — 7, — 7, — 7, — 8, — 7, — 10, — 7, — 5, — 5, — 25.

Puis l'animal perd une très petite quantité de liquide par les narines et meurt.

L'autopsie est faite immédiatement.

On note un peu d'ascite (une cuiller à café de liquide), le foie, les reins et les poumons sont congestionnés.

Il n'y a pas de caillots sanguins. ni dans le cœur, ni dans les vaisseaux.

La quantité de solution injectée à l'animal est de 150 grammes : soit, par minute et par kilogramme, 11gr,42, ce qui représente 0gr,01142 de furfurol par minute et par kilogramme.

Dans cette expérience, la toxicité expérimentale est de 0,24.

Chien C (Tableau VII). 5 novembre 1895.

On injecte avec une grosse seringue à vis dans une des branches cutanées de la veine saphène d'un chien terrier pesant 5k,898, 54 grammes d'une solution contenant 0gr,81 de furfurol commercial dit pur.

Avant l'injection, la température rectale est de 38°,7.

L'injection dure une minute environ.

3 minutes après l'injection, on compte 40 respirations.

4 minutes après l'injection apparaissent des convulsions petites, rapides, sous forme de secousses, avec roideur généralisée et sans stertor.

A la 5e minute après l'injection, ces convulsions disparaissent, mais il reste une roideur généralisée, les membres étant en extension; le réflexe cornéen est conservé, la respiration est calme et silencieuse, et on compte 15 respirations par minute.

A la 8e minute, la flaccidité des membres est presque entièrement revenue.

A la 11e minute, il y a 15 inspirations, et la température est de 37°,7. Il y a donc eu abaissement de 1°.

A la 13e minute après l'injection, les inspirations, au nombre de 22 dans la minute, sont profondes et saccadées.

A la 15e minute, on voit apparaître quelques secousses.

Puis, à la 15e minute, une grande attaque convulsive de 30 secondes se produit; la roideur est extrême et l'animal est en arc de cercle dorsal; il pousse des aboiements, la gueule s'ouvre extrêmement et grimace; il urine et défèque.

A la 17e minute, l'animal est toujours roide, et on voit apparaître des secousses rythmiques.

A la 18e minute, nouvelle attaque en arc de cercle, d'abord abdominal, puis dorsal. Le chien pousse une plainte à chaque expiration; il aboie; la voix est très rauque, et on dirait qu'il a des hallucinations.

A la 21e minute, le chien semble sortir d'un rêve; il se redresse et se sauve, mais tombe après 3 ou 4 pas.

Puis il se redresse, fait de nouveau 3 ou 4 pas, va se mettre devant le poêle et s'y laisse tomber sur le flanc.

A la 28e minute, la température rectale est de 36°7; elle a donc baissé de 2°.

On recoud la plaie de l'animal; la sensibilité a complètement disparu et il ne fait aucun mouvement pour retirer la patte.

49 minutes après l'injection, l'animal, qui est resté couché sur le flanc devant le poêle, a 21 inspirations par minute et a pour température rectale 37°,9.

Depuis la 28e minute, et en 21 minutes, la température a donc remonté de 1°,2.

L'animal reste ainsi couché sur le flanc toute l'après-midi; le soir, il accepte un peu de lait; il a pour température rectale 38°,6; la tempéra-

ture est donc redevenue à peu près ce qu'elle était avant l'injection.

Le lendemain, le chien va et vient; il est encore un peu triste, mais il mange. La température rectale est 38°,9 le matin, et 38°,8 le soir.

Le surlendemain, l'animal a recouvré sa gaieté; il mange bien, va et vient, court; sa température rectale est de 38°,7; la guérison est complète. Il continue à se bien porter, et 11 jours plus tard, il est assez bien guéri pour qu'on puisse le faire servir à une nouvelle expérience.

Chien A (Tableau VIII), 4 février 1896.

On injecte à un chien du poids de 16kil,500, dans une des branches cutanées de la veine saphène 470 cc. de solution du deuxième échantillon de furfurol préparé par M. André, contenant 2gr,35 de furfurol, soit 0gr,142 par kilogramme. La solution est additionnée d'extrait de sangsues, et de sel, et l'injection est faite avec le vase de Mariotte, assez lentement et régulièrement.

Avant l'injection, la température rectale était de 38°, il y avait 20 inspirations par minute et 108 révolutions cardiaques. A la 20e minute, le chien respire un peu plus lentement; il y a 16 inspirations par minute. Le chien présente déjà quelques secousses convulsives; puis brusquement, à la 21e minute, il a une attaque épileptique très violente et bien typique, avec convulsions toniques, cloniques; il bave pendant toute l'attaque, qui dure environ une minute.

Après une minute environ de repos, le chien présente une seconde attaque épileptiforme aussi typique, mais encore plus violente que la première.

Pendant cette attaque, on note que le cœur bat très vite, très violemment et soulève fortement la paroi thoracique; le chien bave comme lors de la première attaque. Vers la fin de la seconde attaque, le chien urine et défèque, et il y a projection très violente et de l'urine et des matières fécales.

On a eu la représentation de la grande attaque épileptique typique; au début, les membres se raidissent brusquement, puis on voit apparaître de petites convulsions rapides, bientôt suivies de grands mouvements cloniques.

Ensuite le chien aboie, fait des grimaces, s'agite, et nous sommes porté à croire qu'il a des hallucinations; puis vient une phase de repos complet, mais la roideur musculaire persiste encore.

L'injection, est terminée à la 30e minute; puis à la 31e minute, le chien présente une troisième grande attaque absolument semblable aux deux précédentes pendant laquelle on constate la roideur, les petites convulsions, les grands mouvements, puis probablement des hallucinations. A la 36e minute, il y a huit inspirations seulement, le pouls est à 104° et la température à 37°,6; il y a donc seulement un abaissement de température de 4/10. A la 50e minute, le chien reprend sa connaissance; il s'intéresse à ce qui se passe autour de lui.

A la 60e minute, on le détache et on le pose à terre; il tient sur ses pattes et va en remuant la queue s'asseoir devant le poêle.

Il a l'air abattu, mais paraît comprendre ce qu'on lui dit et est déjà presque remis de l'injection.

Il reste ainsi assis, puis couché devant le poêle, et à la 135e minute vomit une certaine quantité de mucus. La température rectale est alors de 37° ; la température a donc baissé de 1°.

Le chien reste couché pendant six heures; puis, comme il va bien, il sort dans la cour avec les autres. Il ne veut plus entrer au laboratoire et ne laisse plus prendre sa température.

On lui donne à manger et il mange de bon appétit. Les jours suivants, il est tout à fait remis et depuis se porte bien.

Chien E (Tableau IX). 22 janvier 1896.

On injecte à l'aide du vase de Mariotte, dans une branche cutanné de la veine saphène d'un chien de 6k,370, une solution du premier échantillon de furfurol préparé par M. André, à 7 p. 100, contenant 1gr,40 de furfurol, ce qui représente 0gr,22 de furfurol par kilogramme. On avait injecté préalablement 70 grammes d'extrait de sangsues, et après l'injection de furfurol on fait passer de nouveau 35 cc. d'extrait de sangsues. Cet extrait contient une tête de sangsue pour 15 grammes d'eau et 8 grammes de Nacl p. 1000.

L'injection est faite en 20 minutes, et aussitôt on détache l'animal.

Avant l'injection, la température rectale était de 39°; il y avait 28 inspirations par minute et le pouls était à 124.

A la fin de l'injection, il n'y a plus que 14 inspirations.

Puis le nombre d'inspirations diminue de plus en plus; trois minutes après la fin de l'injection, on en compte 11 et elles sont très bruyantes; puis on en compte successivement, pendant les minutes qui suivent, 12, puis 8, puis 7, puis 5.

Et brusquement, 9 minutes après la fin de l'injection, la respiration cesse. Le cœur bat 176 fois par minute. Trois minutes plus tard, il faiblit un peu, on commence la respiration artificielle ; mais deux minutes après, c'est-à-dire quatorze minutes après la fin de l'injection, le cœur s'arrête à son tour.

Le cœur a donc battu encore pendant cinq minutes après l'arrêt de la respiration.

On continue la respiration artificielle, avec tractions de la langue pendant dix minutes, mais sans résultat; le chien est mort.

L'autopsie qui est pratiquée immédiatement révèle une congestion intense du foie et des reins. Au contraire, le poumon paraît sain et à peine congestionné.

Enfin il n'y a pas trace de coagulation ni dans le cœur, ni dans les gros vaisseaux.

Lapin P (Tableau XI). 18 novembre 1895.

On injecte avec une grosse seringue à vis une solution de furfurol commercial dit pur à un lapin pesant 2,048 grammes.

La quantité de furfurol injectée est de 0gr,1978 et elle est dissoute dans 18 grammes d'eau.

Pour empêcher la coagulation, on injecte d'abord au lapin, qui a 39°4 de température rectale, 15 cc. d'eau à 35° renfermant l'extrait alcoolique de 3 sangsues. L'animal ne présente aucun phénomène.

Dix minutes après (la température rectale est alors de 38°8), on injecte la solution aqueuse de furfurol. L'animal a un peu d'agitation.

L'injection faite, on le détache; il est flasque, et on le croirait mort s'il n'avait quelques rares respirations superficielles.

Trois minutes après l'injection de furfurol, on le croirait mort, il ne respire plus, mais il a encore le réflexe cornéen.

Cinq minutes après l'injection de furfurol, la respiration se rétablit très superficielle (R = 42); il y a donc eu un arrêt de la respiration pendant deux minutes.

De temps en temps, il présente un mouvement convulsif, une secousse des membres suivie d'un arrêt de la respiration de 8 à 10 secondes. En 4 minutes, on note trois fois ce phénomène. Sept minutes après l'injection de furfurol, les inspirations deviennent profondes, saccadées, accompagnées d'un fort bruit laryngé, et à la 8e minute, il se produit une grande attaque convulsive avec cri, convulsions toniques, arc de cercle, puis résolution; il y a eu peu de convulsions cloniques.

La respiration reprend ensuite profonde et stertoreuse.

A la 9e minute, R = 9, et il n'y a plus de réflexe cornéen.

A la 13e minute, il n'y a plus de secousses; on note une flaccidité générale, la respiration est superficielle R = 9; TR = 38°,3.

On compte les respirations de la 16e à la 24e minute, et les nombres de respiration pour les minutes suivantes sont exprimés successivement par les chiffres 8, — 7, — 5, — 6, — 7, — 7, — 8, — 9, puis brusquement la respiration reprend et s'accélère, et à la 25e minute on en compte 62. La température rectale est alors de 37°,4; elle a donc baissé de 1°,4 depuis l'injection de furfurol. Il n'y a toujours pas de réflexe cornéen.

A la 32e minute, le réflexe cornéen est revenu; il y a toujours de la flaccidité générale.

A la 38e minute, le lapin est toujours immobile, couché sur le flanc, le réflexe cornéen est très faible, et il y a de la raideur appréciable.

Puis, successivement, à la 42e, à la 44e et à la 54e minute, le lapin urine un peu de liquide.

A la 56e minute, l'animal essaie de faire quelques mouvements, il réussit à peine à lever la tête, qu'il laisse retomber aussitôt.

A la 60e minute, on note R = 90 TR = 35°,5; la température rectale a donc baissé de 3°,3 depuis l'injection du furfurol. Le lapin urine

encore un peu. Il réussit à soulever la tête, mais la laisse retomber aussitôt. Le réflexe cornéen est redevenu normal.

A la 90e minute, le lapin est toujours dans le même état, R = 96 TR = 34°,5 en baisse de 4°,3.

A la 100e minute, le lapin urine.

A la 120e minute, R = 96 et TR = 34°, ayant baissé de 4°,8 depuis l'injection du furfurol. Le lapin est toujours couché sur le flanc.

Au bout de trois heures environ, il réussit à se mettre sur ses pattes et reste accroupi.

On quitte alors le laboratoire, et quand on revient, une heure après, le lapin est dans la même situation. On pense qu'il va se rétablir et on l'abandonne de nouveau.

Quand on vient trois heures après, c'est-à-dire sept heures après l'injection, on trouve le lapin mort.

Le lapin est donc mort de la quatrième à la septième heure. (Nous avons mis six heures sur le tableau XI pour ne pas compliquer ce tableau.)

A l'autopsie, on trouve le poumon sain, le foie et les reins congestionnés.

En résumé, le lapin est mort en sept heures environ, en ayant reçu une dose de furfurol de 0,0965 par kilogramme.

Lapin B (Tableau XII). 22 décembre 1895.

On injecte avec le vase de Mariotte à un lapin dans la veine marginale de l'oreille 93^{ccm} d'une solution de furfurol contenant 0,186 de furfurol rectifié et purifié par M. André, la solution est donc à 2 p. 100; elle est additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes pour un litre) et de chlorure de sodium (8 grammes p. 1000).

Le lapin pesant 2^{k}006, il reçoit 0^{gr},0927 de furfurol par kilogramme.

Avant l'injection, la température rectale est 38°,6; on compte 76 inspirations par minute et la pupille a 5 millimètres de diamètre.

A la 5e minute de l'injection, le réflexe cornéen est aboli, et à la 6e la respiration s'affaiblit, et il se produit quelques mouvements dans les pattes postérieures.

A partir de ce moment, on note le temps qui sépare les inspirations successives; on trouve les nombres de secondes suivants :

30, — 40, — 30, — 15, — 15, — 10, — 5, — 5, — 5, — 5, — 5, — 5.
10, — 10, — 5, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10.
10, — 8, — 8, — 8, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10, — 10.

A la 9e minute, l'injection étant terminée, on détache le lapin, qui reste sur le flanc sans connaissance. Il a du myosis (pupilles 2^{mm}), et il présente de temps en temps un nystagmus transversal fugace, rapide, à oscillations très petites.

A la 15e minute, R = 4.

A la 16e minute, R = 5.

A la 17e minute, R = 6.

Puis brusquement, à la 19e minute, le lapin se met à respirer très vite; et on compte 77 inspirations à la minute, dont 6 très grandes et les autres petites. Il y a donc une grande inspiration suivie d'une série de petites.

On note quelques convulsions de la paupière et la pupille est redevenue normale (d = 6mm).

A la 24e minute, le lapin essaie de lever la tête, mais sans y parvenir. R = 102, et les respirations sont devenues toutes égales.

La température rectale est de 36°, ayant baissé de 2°,6.

On pince la queue de l'animal, et il essaie de se sauver.

A la 28e minute, les réflexes sont revenus ; le lapin remue la tête et se met presque sur ses pattes. Il urine une très petite quantité de liquide jaune.

A la 30e minute, il se tient accroupi.

A la 34e minute, il urine de nouveau une petite quantité de liquide jaune.

A la 35e minute, l'animal réussit à se déplacer, et il va s'accroupir dans un coin.

A la 45e minute, on note 94 respirations, la pupille est normale et la température rectale est de 35°,9; elle a baissé de 2°,7. Le lapin se déplace de temps en temps.

Il urine encore.

A la 75e minute, on note 58 inspirations et comme température rectale 36°,6; la température commence donc à remonter, elle s'est élevée de 7/10 en 30 minutes. Le lapin a toujours l'air fatigué, mais il peut se déplacer aisément. Il urine de nouveau.

Le lapin se remet complètement dans l'après-midi, et il mange dès le soir. Les jours suivants, il se porte bien, mange, et allant bien depuis plus de vingt-cinq jours, on s'en sert le 17 janvier pour une autre expérience.

En somme, ce lapin s'est complètement remis d'une expérience dans laquelle on lui a injecté 0,092 de furfurol par kilogramme.

Lapin M (Tableau XII). 27 février 1898.

On injecte très lentement avec le vase de Mariotte, dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin pesant 1kil,835, une solution à 3 p. 1000 de furfurol commercial. L'injection dure 22 minutes. Le lapin reçoit 0,141 de furfurol par kilog. Dès la 8e minute, les phénomènes toxiques sont très accusés. Il y a un premier arrêt de la respiration qui dure 30 secondes, suivi immédiatement d'un second arrêt qui dure exactement une minute, pendant laquelle le lapin paraît mort. La sensibilité est éteinte, tous les réflexes sont abolis. Il y a exophtalmie.

A la 11e minute, il se produit des convulsions généralisées à tous les muscles du tronc durant quelques secondes. Depuis la 8e minute jus-

qu'à la fin de l'injection la respiration a oscillé entre quatre ou dix inspirations par minute. La température rectale qui était de 39°,3 s'abaisse en une demi-heure à 35°,6. En trois quarts d'heure à 34°,9; en 1 heure un quart à 34°,4; en 1 heure et demie à 34°,2; ensuite elle remonte légèrement à 35°, pour atteindre 35°,8 9 heures après l'expérience.

Au bout d'une heure, l'animal paraissait revenu à lui, se tenait sur ses pattes et pouvait marcher.

Le lapin a commencé à uriner un peu 35 minutes après la fin de l'injection. La mort est survenue vers une heure du matin après une survie de 14 heures.

Autopsie faite 9 heures après la mort. Lésions hémorrhagiques aux bases des deux poumons. Congestion très vive des reins et du foie. Cœur rempli de sang coagulé. Foie brunâtre diminué de volume. Méninges légèrement congestionnées. Ecchymoses noirâtres et hémorrhagies interstitielles dans la muqueuse du duodénum et de la partie supérieure de l'intestin grêle sur une longueur de 7 à 10 cc. Pas de lésions notables des autres portions de l'intestin et de l'estomac.

Lapin O (Tableau XII). 27 février 1896.

On injecte très lentement avec le vase de Mariotte, dans la veine marginale d'un lapin pesant 2^{kil},079, 87 grammes d'une solution de furfurol commercial à 3,57 p. 1 000, c'est-à-dire 0^{gr},15 de furfurol par kilogramme. L'injection dure 28 minutes, et les symptômes observés sont les mêmes que dans l'observation précédente.

Le lapin, qui n'a pas uriné pendant l'injection, commence à uriner en petite quantité 21 minutes après la fin de l'injection.

La température initiale est de 38°,3, elle est de 35°,6 une heure après le début de l'injection et de 34°,3 1 heure et demie après.

L'animal succombe vers 4 heures du matin, ayant eu une survie de 10 heures.

Les lésions trouvées à l'autopsie sont les mêmes que dans l'expérience précédente.

Lapin A (Tableau XIII). 13 janvier 1896.

On injecte avec une seringue dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de 2^{kil},370 une solution de furfurol pur, préparé par M. André, au titre de 7 p. 100.

La quantité de solution injectée est de 3^{gr},05, ce qui représente 0,2135 de furfurol pour l'animal, soit 0,09 de furfurol par kilogramme.

Avant l'injection, on note R = 54, TR = 39°,9, la pupille a 5 millimètres, pouls 320°.

Aussitôt l'injection, le lapin s'agite, puis s'affaisse.

Après une minute, on voit du myosis (pupille 1 millim.) et de l'exophtalmie, la sensibilité est complètement éteinte, mais le réflexe cornéen est conservé.

Après trois minutes, les pupilles deviennent plus larges (5 millim.). Puis les inspirations sont successivement par minute, au nombre de 56, 43, — 29, — 60, — 74, — 87, — 104, — 107, — 107. Le pouls est très irrégulier, les battements cardiaques affolés = 220 environ.

A la 15e minute, le lapin tente de se remettre sur ses pattes; il ne peut y parvenir et reste les pattes étendues sans convulsions ni roideur; il fait des mouvements pour marcher, mais reste sur place le ventre par terre, les pattes étendues comme celles d'une grenouille qui nage (R = 102). A part cet affaiblissement des quatre membres, il va mieux et paraît presque rétabli.

A la 23e minute, il se remet sur ses pattes. A aucun moment, il n'a eu de convulsions.

La température rectale est de 39°; elle a donc baissé de 9/10.

A la 80e minute, le lapin va bien, se déplace aisément ; la température rectale est remontée, elle est à 40°,4; il y a donc un léger mouvement fébrile; 4 heures après l'injection, la température est 41°,5 (1°,6 de fièvre); mais cette fièvre est passagère; 6 heures après l'injection, la température descend à 40°,8, et 9 heures après, elle est redevenue normale (39°,8).

Le lendemain, le lapin va bien, il mange et depuis il se porte bien.

Cobaye C (Tableau XV). 11 novembre 1895.

On injecte avec une seringue dans la veine jugulaire d'un cobaye de 550 grammes, 5gr,80 d'une solution de furfurol commercial dit pur. Cette solution contient 0gr,0952 de furfurol, ce qui représente 0gr,173 de furfurol par kilogramme.

Avant l'injection, la température rectale du cobaye est de 38°,2.

Une minute après l'injection, le cobaye tombe sur le flanc, ne peut se remettre sur ses pattes et a une forte secousse convulsive. Deux minutes après l'injection, nouvelle secousse violente, il cherche encore, mais sans résultat, à se remettre sur ses pattes. Il a son réflexe cornéen.

Il reste alors couché sur le flanc pendant 12 minutes et n'a plus de secousses convulsives. Il est tranquille, les respirations sont régulières, mais diminuent (à la 3e minute, elles étaient à 72, elles descendent à 55).

Après 12 minutes, la température rectale est 35°,3 et a diminué de 2°,9. A ce moment, l'animal se relève et sa respiration redevient rapide (R = 74); il va et vient, et on note seulement des frissons.

A la 20e minute, la température est stationnaire (TR = 35°,3), l'animal se promène et semble se remettre.

On le laisse à la 30e minute, car il paraît aller bien et devoir se remettre, et on ne revient au laboratoire que 190 minutes après l'injection; l'animal vient de mourir.

A l'autopsie, on ne remarque rien de particulier, sauf une congestion assez intense du foie et des reins.

L'animal a donc succombé à une dose de furfurol égale à $0^{gr},173$ par kilogramme.

Chien D (Tableau XVI). 14 janvier 1896.

On injecte à un chien du poids de $7^{kil},140$, 35 grammes d'une solution de furfurol purifié par M. André, contenant $2^{gr},45$ de furfurol (solution à 7 p. 100), ce qui représente $0^{gr},33$ de furfurol par kilogramme.

Avant l'expérience on note R = 24, TR = 38°,7. P = 160.

L'injection est faite dans les muscles des deux cuisses. Aussitôt l'injection terminée, on détache le chien, et il se met à lécher ses piqûres, puis saute et joue avec le garçon de laboratoire. Dix minutes après l'injection, le chien se couche; mais il se lève encore quand on l'appelle.

A la 11e minute, il ne peut plus se lever, il commence à se plaindre, il urine et il défèque. Il marche un peu, mais retombe lourdement.

A la 14e minute, il parvient à se lever et à faire quelques pas; on note alors quelques petites secousses dans les pattes antérieures.

A la 17e minute, le chien parvient à se lever et à venir quand on l'appelle; mais il titube, fait des chutes fréquentes et présente complètement le tableau de l'ivresse alcoolique. Cette ivresse dure dix minutes environ, puis le chien est mieux, plus éveillé, il marche bien. Sa température rectale est de 38° en diminution de 7/10 sur la température initiale.

Les battements du cœur sont moins énergiques qu'avant l'injection, et on ne peut plus les compter à la main comme on le faisait; leur nombre n'a pas varié.

A la 32e minute, le chien parvient encore à sauter sur une chaise.

A la 62e minute, l'animal va et vient, il vomit quelques mucosités.

A la 107e minute, il paraît tout à fait remis, veut sortir dans la cour avec les autres chiens; sa température remonte et est à 38°,3.

Sept heures après l'injection, la température est normale TR = 38°,8, et il sort dans la cour.

Dix heures après l'injection, il mange de bon appétit. La température est de 39°. Il y a donc un très léger mouvement fébrile de 3/10 de degré; et le lendemain soir, ce mouvement est un peu exagéré.

TR du matin = 38°,9.

TR du soir = 39°,5.

Mais à part ce petit mouvement fébrile, qui, du reste, a disparu dès le surlendemain (TR = 38°,8), le chien se porte très bien; il court, joue et mange de bon appétit. Depuis, il s'est toujours bien porté et est encore en bonne santé.

Lapin F (Tableau XVII). 8 janvier 1896.

On injecte dans les muscles des deux cuisses d'un lapin pesant 1788 grammes, 24 grammes d'une solution de furfurol (furfurol préparé

par M. André) à 10 p. 100. C'est-à-dire 0gr,24 de furfurol, soit 0,134 de furfurol par kilogramme.

Avant l'injection, on note TR = 40°1. La pupille a 6 millimètres.

A la 3e minute après l'injection, le lapin commence à laisser tomber ses oreilles, puis sa tête, et à la 4e minute, il se laisse tomber sur le flanc.

A la 6e minute, le réflexe cornéen existe encore.

A la 8e minute, R = 60. A la 9e minute, R = 54.

A la 14e minute, R = 35. Le réflexe cornéen est très affaibli.

A la 18e minute, R = 16. Il n'y a plus de réflexe cornéen et on constate de la mydriase (pupille 10 millimètres).

Puis on a successivement, depuis la 19e jusqu'à la 24e minute :

R = 12 R = 11 R = 9 R = 6 R = 6 R = 6.

La respiration n'est pas très régulière, et si on compte le nombre de secondes qui séparent les inspirations successives, on trouve à partir de la 24e minute :

10, — 10, — 15, — 10, — 12, — 16, — 11, — 11, — 9, — 14, — 12, — 10, — 12, — 13, — 10, — 10, — 12, — 8, — 10, — 13, — 10, — 10, — 12, — 14, — 10, — 15, — 10, — 10, — 10, — 15, — 10.

La température rectale à la 25e minute est de 38°,8, ayant baissé de 1°,3.

A la 30e minute, R = 4 ; à la 40e minute, R = 3.

La température rectale est de 37°,2, elle a baissé de 2°,9.

A partir de la 60e minute et jusqu'à la mort, qui arrive à la 86e minute, le lapin ne respire plus que toutes les 30 secondes ; il n'y a donc plus que 2 respirations par minute.

A la 76e minute, la température rectale est de 36°,1 (abaissement de 4°) ; et à la 86e minute (moment de la mort), elle n'est plus que de 35°,6. Elle a donc baissé de 4°,6 en 86 minutes.

L'autopsie qu'on fait immédiatement montre qu'il n'y a pas de coagulation ni dans le cœur, ni dans les vaisseaux ; que le foie et les reins sont modérément congestionnés, et qu'il y a une congestion pulmonaire très intense.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LE FURFUROL

Lorsqu'il s'agit de mesurer la toxicité expérimentale et surtout la toxicité vraie, les injections intra-veineuses constituent sans contredit la meilleure méthode. Mais il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit d'observer la symptomatologie de l'intoxication. Ici l'administration du poison par l'estomac (lorsqu'il ne détermine pas, comme le furfurol, de vomissements immédiats) et en tous cas l'administration par injections sous-cutanées ou intra-musculaires offre des avantages

incontestables et une supériorité marquée. La rapidité moindre de la pénétration dans le sang, le fait que les animaux n'ont pas besoin d'être attachés, permettent, en effet, d'observer plus facilement les symptômes produits.

Aussi, pour résumer les phénomènes d'intoxication aiguë par le furfurol, tiendrons-nous le plus grand compte des expériences qui nous ont le moins servi pour la détermination de l'équivalent toxique et dans lesquelles nous avons administré le furfurol par injections intra-musculaires à des chiens ou à des lapins.

Nous allons résumer rapidement les troubles respiratoires, circulatoires, moteurs, sensitifs, thermiques et psychiques qui se sont produits immédiatement après l'administration du poison. Nous dirons ensuite quelques mots des troubles de l'appareil digestif et des modifications du poids de l'animal observées les jours suivants.

Troubles respiratoires. — Les troubles respiratoires sont bien caractérisés dans l'intoxication par le furfurol. Sous l'action de ce poison, les inspirations deviennent rapidement de plus en plus rares et la respiration est très laborieuse.

Les intervalles qui existent entre les inspirations sont donc de plus en plus grands et souvent même il arrive un moment où la respiration est suspendue. Il y a une véritable pose respiratoire qui dure une, deux, quelquefois trois minutes. Puis les inspirations recommencent, séparées par des intervalles de 30 ou de 20 secondes. A partir de ce moment, deux cas peuvent se présenter.

Si l'animal a reçu une dose mortelle de furfurol, les inspirations s'accélèrent légèrement, on en compte alors dix ou douze par minute environ, de plus en plus superficielles, et au bout d'un temps plus ou moins long, elle scessent complètement.

Si, au contraire, l'animal a reçu une dose de substance toxique permettant la survie, les inspirations s'accélèrent d'abord légèrement, et on en compte de dix à douze par minute comme dans le premier cas; puis, presque toujours, l'accélération devient brusquement très grande, atteignant 60 ou plus inspirations dans une minute. Au début de cette

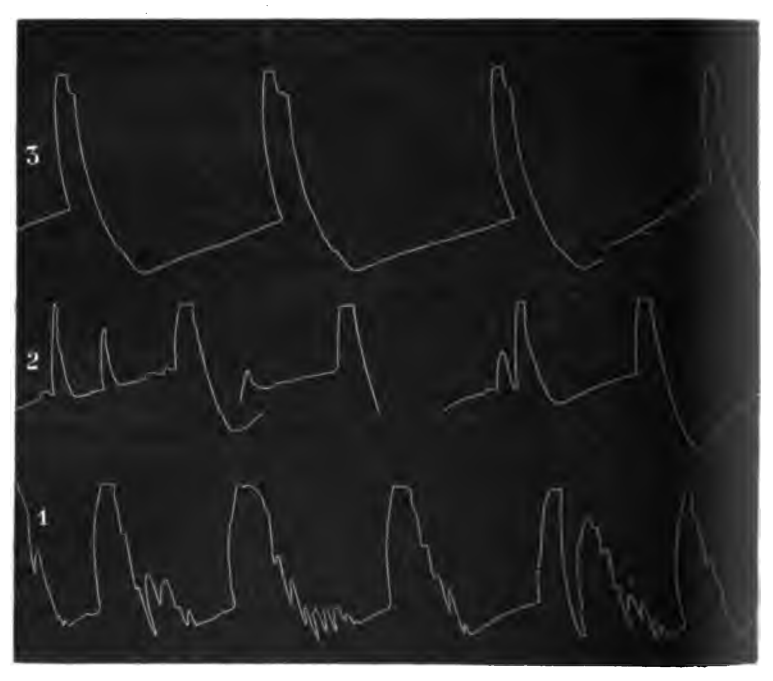
accélération rapide, les respirations n'ont pas toutes la même amplitude, et après trois ou quatre respirations superficielles on en observe une beaucoup plus profonde, puis bientôt elles deviennent toutes égales.

Pour montrer ces troubles respiratoires, nous résumerons deux expériences : une sur le chien et une sur le lapin, dans lesquelles nous avons pris les tracés de la respiration.

Chien B (Tableau I). 3 février 1896.

On injecte avec le vase de Mariotte dans une des branches cutanées de la saphène externe d'un chien une solution de furfurol préparé par


TRACÉ I (Chien B).

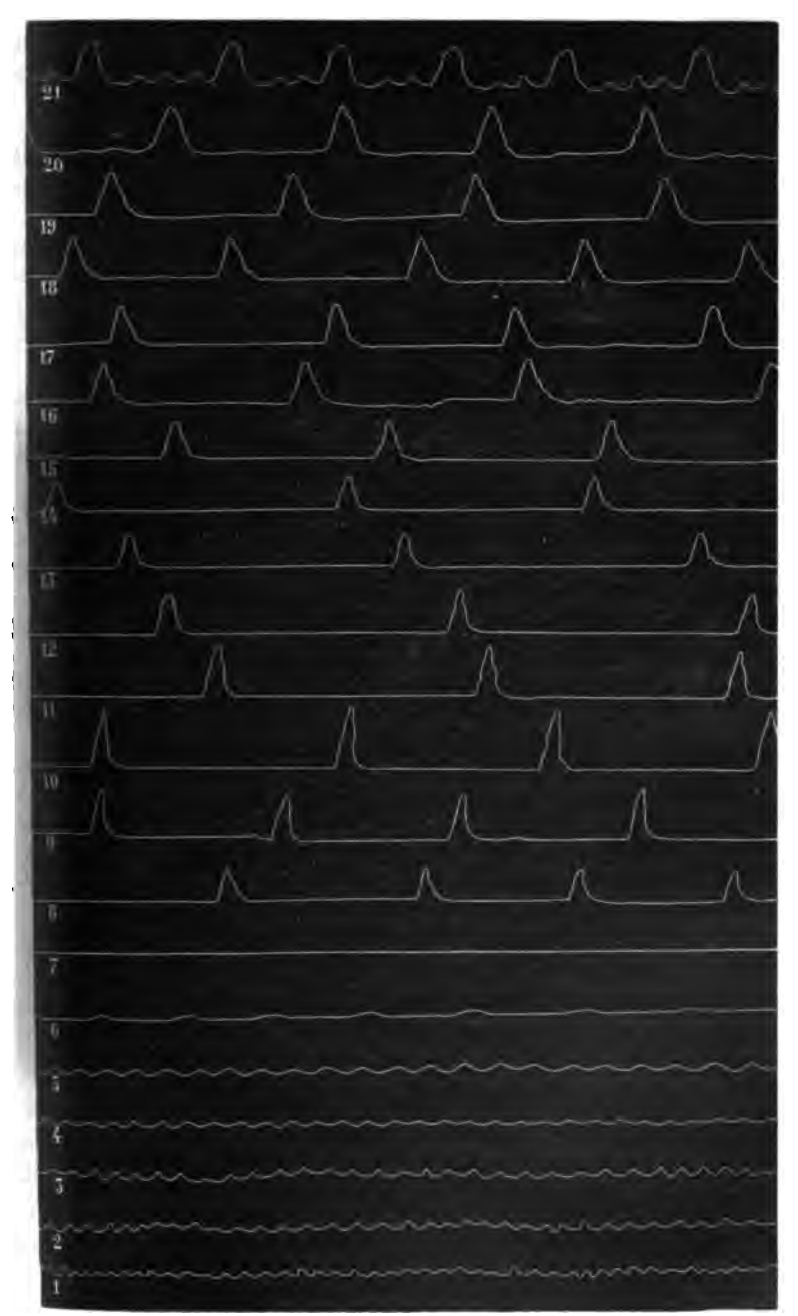


Les lignes ascendantes correspondent aux inspirations.

M. André. Cette solution à 5 p. 100 est additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes de sangsues et 8 grammes de chlorure de sodium pour 1 litre).

Le chien reçoit en 23 minutes 300 grammes de solution, soit $1^{gr},50$

TRACÉ II (Lapin B).



Les lignes ascendantes correspondent aux inspirations

de furfurol, soit une vitesse d'injection de $0^{gr},0086$ de furfurol par minute et par kilogramme. La température rectale est de 38°,5.

Avant l'injection, on prend le tracé respiratoire n° 1; puis on fait l'injection qu'on continue jusqu'à la mort de l'animal, qui survient à la 23e minute.

Les tracés 2 et 3 correspondent à la 10e et à la 14e minute.

En les comparant au tracé 1, on se rend facilement compte du degré de ralentissement et des modifications de rythme et de forme de la respiration.

Nous ne rapporterons pas ici les détails de l'expérience. Nous ferons seulement remarquer que le cœur a continué à battre trois minutes après l'arrêt définitif de la respiration.

Lapin B (Tableau XI). 15 février 1896.

On injecte avec le vase de Mariotte dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de $2^{kil},056$ grammes, une solution de furfurol à 5 p. 1000 additionné d'extrait de sangsues (8 têtes de sangsues et 8 grammes de chlorure de sodium pour 1 litre).

La quantité de solution injectée en sept minutes est de 40 grammes, ce qui représente une quantité de furfurol égale à $0^{gr},20$ pour l'animal et une vitesse d'injection de $0^{gr},014$ de furfurol par kilogramme et par minute.

Avant l'injection, la température rectale est de 38°,2; et on prend les tracés 1, 2, 3, qui représentent la respiration normale.

Puis on fait l'injection, qui dure sept minutes; et à partir de la 3e minute d'injection, on prend les tracés 4, 5, 6, 7, etc., correspondant aux 3e, 4e, 5e et 6e minutes depuis le début de l'injection.

Nous n'insisterons pas ici sur les symptômes qui accompagnent les troubles respiratoires; nous noterons seulement que la température a baissé jusqu'à 32°, deux heures après l'injection, soit un abaissement de 6°,2 en deux heures; et que l'amélioration a permis à l'animal de marcher 1 heure 20 minutes après l'injection. Le lapin a guéri complètement.

Nous avons les tracés respiratoires de minute en minute, à partir de la 3e minute de l'injection jusquà la 10e minute après la fin de l'injection (nous n'avons reproduit que le tiers de chacune des révolutions du cylindre enregistreur).

On constate d'abord la diminution graduelle du nombre des inspirations et la diminution de leur amplitude (lignes 4, 5 et 6 du tracé), l'arrêt de la respiration pendant plus d'une minute (ligne 7), la reprise des inspirations, d'abord lentes, (lignes 8 et suivantes), puis finalement presque aussi rapides

qu'au début (ligne 21). La dernière ligne montre l'amélioration brusque et les inspirations inégales dans lesquelles une grande inspiration est suivie de deux ou trois petites inspirations. Très rapidement ensuite, les inspirations sont devenues égales. C'est là, en quelque sorte, le schéma des troubles respiratoires dans l'intoxication aiguë par le furfurol.

A côté de ces phénomènes, on peut en noter d'autres qui sont moins constants : ainsi les inspirations saccadées, pénibles, se font souvent en deux temps et sont accompagnées parfois de gémissements, de cris ou de plaintes rythmées. En outre, il y a une congestion pulmonaire, se traduisant à l'auscultation, quelquefois par un souffle expiratoire, bien plus fréquemment par une pluie de râles sous-crépitants fins, ou même crépitants comme dans la pneumonie.

Troubles circulatoires. — Les troubles circulatoires n'apparaissent pas aussi vite que les troubles respiratoires, ils sont également moins caractéristiques et consistent en un ralentissement du cœur parfois assez marqué (le nombre des révolutions cardiaques peut être réduit à la moitié et même moins). En même temps que ce ralentissement, on note de la diminution dans l'énergie de la contraction cardiaque et enfin de l'irrégularité.

Ce qu'il y a de plus intéressant dans ces phénomènes c'est la dissociation des troubles cardiaques et des troubles respiratoires, dissociation qui est poussée assez loin pour se traduire d'une façon frappante par l'arrêt de la respiration précédant de plusieurs minutes l'arrêt du cœur.

C'est ainsi que pendant l'arrêt de 1 ou 2 minutes qui se produit fréquemment au début de l'intoxication aiguë par le furfurol, le cœur, quoique plus ou moins ralenti, continue toujours à battre.

Au moment de la mort, l'arrêt du cœur s'est produit constamment 3, 4, 5 minutes après l'arrêt de la respiration, MM. Laborde et Magnan ont constaté des contractions cardiaques plus longtemps encore après l'arrêt respiratoire.

Troubles moteurs et sensitifs. — Les troubles moteurs consistent en incoordination motrice, en phénomènes paralytiques ou convulsifs ; les troubles de la sensibilité se tra-

duisent par l'exagération, puis par la perte des réflexes et par la disparition de la sensibilité.

Nous avons vu que l'incoordination motrice était dans certains cas absolument comparable à l'incoordination motrice de l'ivresse alcoolique.

Les phénomènes paralytiques sont constants; on observe toujours une paralysie dont la durée et le degré varient avec la dose de furfurol injecté. Cette paralysie va depuis le simple affaiblissement musculaire se traduisant par le dérobement passager des membres de l'animal jusqu'à la paralysie complète persistant plusieurs heures ou même plusieurs jours.

L'anesthésie comme la paralysie est constante et dure pendant un temps d'autant plus long qu'on a injecté plus de substance toxique, elle persiste quand l'animal, déjà revenu à lui, s'intéresse à ce qui se passe.

La perte des réflexes, également constante pourvu que la dose injectée soit suffisante, dure moins longtemps que l'anesthésie; elle est assez souvent précédée d'exagération.

L'ordre de disparition est le suivant : le réflexe cornéen disparaît le premier, puis le réflexe palpébral et enfin le réflexe à la douleur déterminée par le pincement énergique de la peau des oreilles ou de la queue. L'ordre de réapparition est inverse pour les deux premiers, mais c'est le réflexe à la douleur qui réapparaît le dernier.

Les phénomènes convulsifs sont presque constants. Ils peuvent se traduire, soit par des secouses convulsives, soit par de grandes attaques d'épilepsie.

Les secousses convulsives ne manquent presque jamais, cependant nous avons rapporté plus haut des expériences où elles font défaut. Ces secousses convulsives, généralement rythmiques, peuvent être localisées à certaines parties du corps, aux membres postérieurs, à la mâchoire, à la tête, à la langue; rarement les membres antérieurs sont pris isolément. Elles sont quelquefois généralisées et dans ce cas sont presque toujours très violentes.

Indépendamment de ces phénomènes convulsifs, il se produit de grandes attaques d'épilepsie; nous en signalons

des exemples nombreux. Précédées presque toujours d'une accélération et d'une augmentation d'énergie des battements cardiaques, elles débutent souvent par un cri, présentent une phase tonique, puis une phase clonique, avec secousses violentes généralisées. Il y a production abondante d'écume dans la bouche et souvent morsure de la langue. Après les convulsions classiques, on a souvent une phase de calme, pendant laquelle la roideur musculaire est encore très grande, et très souvent, à quelques minutes d'intervalle, il se produit une seconde attaque.

Avant l'attaque et au début, les battements du cœur sont violents et précipités, soulevant fortement la paroi thoracique.

Enfin, à la fin de l'attaque, il y a émission violente d'urine et souvent aussi de matières fécales.

M. Lépine a observé les convulsions, mais n'a jamais vu d'attaques épileptiques, tandis que MM. Magnan et Laborde ont décrit ces attaques comme caractérisant l'intoxication par le furfurol. De notre côté, nous n'avons observé les attaques épileptiques que dans un certain nombre de cas, mais leur présence ou leur absence ne nous ont pas paru dues au hasard. Nous nous sommes en effet servi, comme nous l'avons dit, de furfurols de diverses provenances, de furfurol commercial et de deux échantillons de furfurol que M. André a bien voulu préparer à notre intention. Le furfurol commercial, qui a noirci très rapidement, nous a donné toujours ou presque toujours des convulsions et très fréquemment des attaques épileptiques. Par contre, le premier échantillon de furfurol absolument pur et anhydre, préparé par M. André, et qui n'a pas noirci, ayant été expérimenté sur vingt et un animaux différents, chiens, lapins et cobayes, a donné lieu presque constamment aux convulsions rythmiques, et une fois seulement, dans une des dernières expériences, à une attaque épileptiforme courte et non accompagnée d'émission d'urine.

M. André nous ayant ensuite donné un autre échantillon qui a noirci très rapidement, nous avons eu de nouveau, outre les convulsions rythmiques, des attaques épileptiques violentes et nombreuses.

Par conséquent, nous serions portés à croire que les attaques épileptiques ne sont pas dues au furfurol lui-même, mais à des produits d'oxydation ou de polymérisation, et en particulier à la *résine* qui se forme par l'action de l'air et de la lumière. Peut-être aussi conviendrait-il d'incriminer la plus ou moins grande quantité de méthylfurfurol que renferme le furfurol ?

L'importance des troubles convulsifs (convulsions et épilepsie), n'est d'ailleurs pas proportionnelle à la quantité de furfurol injectée, et la prédisposition de l'animal nous semble ici jouer un rôle important.

Phénomènes oculaires. — A côté de ces phénomènes convulsifs et paralytiques, nous pouvons placer les phénomènes oculaires : myosis, mydriase et nystagmus.

Nous avons constaté ces troubles oculaires assez souvent, mais non toujours : chacun d'eux peut manquer, ils peuvent se succéder dans un ordre quelconque, ou encore il peut n'apparaître qu'un seul de ces signes.

L'exophtalmie s'observe chez le lapin, mais non chez le chien.

Troubles thermiques — Les troubles thermiques sont au contraire très constants et on note toujours un abaissement de température. Si l'injection est faite très vite et que la mort survienne en quelques minutes, l'abaissement est seulement de quelques dizièmes de degré, mais si l'animal meurt dans un temps plus long, dans quelques heures par exemple, l'abaissement de température peut atteindre jusqu'à 12°.

Enfin, dans les cas de survie, nous avons noté des abaissements de température pouvant aller jusqu'à 6°. Dans ces derniers cas, la durée et le degré de cet abaissement sont à peu près proportionnels à la dose de poison injecté.

Phénomènes psychiques. — Quant aux phénomènes psychiques, ce sont, d'une part, les phénomènes de l'ivresse alcoolique : excitation d'abord, puis dépression profonde allant jusqu'au coma, et, d'autre part, les phénomènes hallucinatoires qui nous ont paru se produire assez souvent à la fin des attaques d'épilepsie et qui se traduisent par des cris, des

aboiements, des hurlements, avec modifications caractéristiques de l'expression de la physionomie, et courses comme si l'animal fuyait un ennemi.

Phénomènes ultérieurs. — Si l'animal survit à l'injection du furfurol, on note des accidents consécutifs. D'abord l'animal reste souffrant pendant un certain temps, il est triste, n'a pas d'appétit et maigrit quelquefois notablement. Il peut perdre, par exemple, jusqu'à 1/10 de son poids en 24 heures. Pendant cette période de maladie et d'amaigrissement, il peut mourir de broncho-pneumonie.

Mais si même l'animal se rétablit, ce qui arrive en général assez rapidement quand la dose de furfurol n'a pas été mortelle, on peut constater deux symptômes importants, la diarrhée sanguinolente et l'hématémèse.

Diarrhée sanguinolente. Hématémèse. — La diarrhée ne manque presque jamais; elle est plus ou moins glaireuse; souvent même on constate un peu de sang dans les selles, et concurremment des vomissements sanglants peuvent aussi s'observer. Dans ces cas, l'amaigrissement est rapide, la guérison retardée, et il survient souvent de la broncho-pneumonie.

Intoxication subaiguë. — A la suite d'injections intra-musculaires, nous avons constaté des phénomènes d'intoxication éloignés qu'il convient peut-être de désigner sous le nom d'intoxication subaiguë. Après les premiers phénomènes d'intoxication aiguë, l'animal semble guérir; toutefois la diarrhée persiste, la température ne se relève pas entièrement, les membres postérieurs se paralysent et s'amaigrissent, et enfin la mort survient de 3 à 10 jours après l'injection de furfurol. Quelquefois la paralysie s'étend aux quatre membres.

Dans ces cas, l'animal peut présenter, dans les derniers jours, des crises convulsives semblables à celles que nous avons décrites au moment de l'injection du furfurol, c'est-à-dire soit des secousses rythmées, soit des attaques épileptiques, ou encore ces deux troubles moteurs associés. Il est à noter que la raideur qui suit les crises épileptiques a une durée beaucoup plus longue que lors de l'intoxication aiguë.

En même temps, on observe l'affaiblissement et le ralentissement de la respiration, finalement les inspirations

deviennent très rares, c'est ainsi que nous avons observé un lapin pendant plus d'une heure avant sa mort, ne faisant que deux inspirations par minute. Les battements cardiaques sont également affaiblis, ils sont irréguliers et très espacés.

Enfin, chose remarquable, l'appétit reste en général bien conservé, et l'animal, qui n'a plus de force, qui respire à peine, mange encore dans l'intervalle des crises convulsives.

Malgré cela, l'amaigrissement est considérable, le poids peut baisser du quart et même du tiers. En même temps, la température baisse lentement, mais d'une façon continue, et l'animal meurt avec un abaissement thermique de 6° à 8° et même plus.

A l'autopsie, on doit signaler l'aspect noirâtre particulier du foie, qui est très notablement atrophié, et la présence fréquente d'une aréole congestive rouge sous la substance corticale du rein. Les poumons présentent de l'emphysème ou des points hémorrhagiques.

La muqueuse digestive (estomac et intestin), qui paraît quelquefois saine et non congestionnée, peut présenter des ecchymoses parfois localisées au duodénum.

A l'œil nu, on ne voit rien de particulier ni dans le cerveau, ni dans la moelle.

En résumé, le furfurol nous apparaît comme un poison généralement convulsivant, souvent épileptisant, déterminant des troubles considérables de la respiration et de la calorification, et agissant aussi sur la circulation et la nutrition, plus particulièrement sur l'appareil digestif.

Le pouvoir toxique du furfurol est considérable, plus encore chez le lapin que le chien. On peut fixer à 0gr20 environ la quantité de furfurol qui, introduite dans le sang, est nécessaire pour tuer 1 kilogramme de chien, tandis qu'il ne faut que 0gr14 environ pour tuer 1 kilogramme de lapin. De sorte qu'en admettant que l'homme soit aussi sensible au furfurol que le lapin, il faudrait environ 10 grammes de furfurol présent dans le torrent circulatoire pour tuer un homme de 70 kilogrammes, c'est-à-dire un chiffre infiniment

supérieur à celui que l'on indique dans un litre d'alcool de table[1]. Aussi la puissante toxicité de ce produit ne doit-elle pas faire négliger l'étude de la toxicité des autres impuretés de l'alcool, et de l'alcool éthylique lui-même.

1. ROQUES dans son *Analyse des alcools et eaux-de-vie* (Encyclopédie Léauté), donne des chiffres qui peuvent se résumer comme il suit : dans un litre de rhum à 55°, il y aurait de 15 à 40 milligrammes de furfurol environ ; dans un litre de cognac ou d'armagnac à 55°, il y aurait de 5 à 13 milligrammes de furfurol environ ; dans un litre de kirsch seulement 5 milligrammes, moins encore dans le 3 6 de Montpellier, et seulement des traces dans les eaux-de-vie de cidre, de poiré et la plupart des eaux-de-vie de marc. Il est vrai que l'on peut se demander si ces chiffres ne sont pas trop faibles.

VI

DE LA DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE

ET DES ALTÉRATIONS CIRRHOTIQUES

PROVOQUÉES EXPÉRIMENTALEMENT CHEZ LES ANIMAUX

Par M. le Dr N.-P. KRAWKOW

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PATHOLOGIE GÉNÉRALE ET EXPÉRIMENTALE DE L'ACADÉMIE IMPÉRIALE MILITAIRE DE MÉDECINE A SAINT-PÉTERSBOURG)

PLANCHE VI

(*Suite et fin.*)

On sait que la substance amyloïde donne avec le violet de méthyl-aniline différentes nuances, allant de uis le bleu violet jusqu'au rose foncé. Il est donc permis de penser qu'il peut parfois exister de la dégénérescence amyloïde, même lorsque les réactifs appropriés ne donnent pas dans les coupes une réaction différente des autres tissus.

Quant à la question de savoir s'il y a un rapport entre les substances hyaline et amyloïde, substances qui semblent être différents stades du même processus (Raehlmann[1], Klebs[2], Recklinghausen[3], Litten[4], Stilling et d'autres), je dois remarquer que je n'ai point encore vu chez mes lapins un rapport pareil entre ces substances. Mais étant donne ce qu'on

1. *Loc. cit.*
2. *Loc. cit.*
3. *Handb. d. allgem. Pathol. des Kreislaufs und d. Ernährung*, 1883, p. 117.
4. *Loc. cit.*

observe chez l'homme, et vu les différences mentionnées plus haut dans la coloration de la substance amyloïde chez les lapins, ce rapport chez ces animaux devient très vraisemblable.

DÉGÉNÉRESCENCE AMYLOÏDE CHEZ LES OISEAUX

Les oiseaux et surtout les poules sont des sujets très commodes pour l'étude expérimentale du processus amyloïde. Je puis affirmer que la méthode que je vais proposer provoque, chez toutes les poules, de la dégénérescence amyloïde, à un degré plus ou moins intense, ce qui permet d'envisager la question de la dégénérescence amyloïde comme fondée sur une base expérimentale.

Des cultures, dans du bouillon, de staphylococcus aureus furent injectées à des poules et des pigeons, d'abord bien nourris, dans l'épaisseur du muscle pectoral. Les oiseaux se montrèrent beaucoup plus résistants que les lapins à l'action de ce microbe; ils ne réagissaient à l'injection d'une culture très virulente que par une élévation de température insignifiante et passagère. On remarquait, quelque temps après, une induration à l'endroit de l'injection; on ne trouvait point à l'autopsie d'abcès comme chez les mammifères, mais une plaque dure entre les fibres musculaires, probablement de kératine. Cette réaction de l'organisme contre les microbes pyogènes est caractéristique pour les oiseaux. Je n'ai point observé de septicémie chez les oiseaux ainsi vaccinés, à l'exception d'un coq à qui j'avais extirpé la rate et dont je parlerai plus tard. Ni l'examen microscopique, ni les cultures dans le bouillon ne firent découvrir, dans les organes (foie) ou le sang de ces oiseaux, des microbes. On trouvait dans le sang de grandes quantités de leucocytes (surtout éosinophiles). Les infections chroniques provoquées avec le microbe en question ne provoquaient point d'amaigrissement chez les oiseaux; ils mangeaient beaucoup (du gruau et de l'avoine), quelques-uns augmentaient de poids et avaient l'air vif (les coqs par exemple chantaient, manifestaient leurs instincts amoureux, etc...). Ce n'est que dans les stades com-

parativement avancés de l'infection, que les poules devenaient somnolentes de temps à autre; elles se couchaient alors et repliaient les pattes sous leur corps, mais elles redevenaient vivaces peu de temps après, etc.

Parmi les cinq pigeons que j'avais pris pour mes expériences, je n'ai pu provoquer de l'amyloïde chez un seul, tandis que toutes les poules infectées ont montré le processus amyloïde dans leurs organes à différents stades de développement.

La substance amyloïde des oiseaux donne toutes les réactions caractéristiques avec l'iode, l'acide sulfurique et les couleurs d'aniline (violet de méthylaniline, violet de gentiane et vert de méthylaniline). Il faut dire, relativement à la valeur comparative de ces réactions, que celle des couleurs d'aniline est beaucoup plus sensible et par conséquent beaucoup plus probante que la réaction par l'iode. Cette dernière réussit le mieux sur des préparations avec de l'amyloïde à un stade avancé et faites en outre sur des préparations d'organes frais et qui n'ont pas été préalablement traitées par d'autres substances (même par l'alcool).

J'ai eu plusieurs fois l'occasion de remarquer que la réaction avec l'iode, qui était très prononcée sur des préparations fraîches, devenait à peine visible lorsque ces mêmes organes avaient été durcis dans de l'alcool (et à plus forte raison dans la liqueur de Müller). La réaction avec le violet de méthylaniline et le violet de gentiane réussissait toujours, mais elle était aussi incomparablement plus intense sur des préparations fraîches, que sur celles qui avaient été préalablement durcies; ainsi la couleur rouge-rubis des préparations fraîches devenait même violette après que celles-ci avaient été trempées dans de l'alcool. Chez la poule n° 9, j'ai constaté dans la rate et le foie frais, à l'aide de la réaction par le violet de méthylaniline, de la dégénérescence amyloïde prononcée dans les petits vaisseaux, tandis que cette réaction disparut complètement après que les préparations avaient été traitées par l'alcool et le sublimé. J'eus d'abord des doutes sur la justesse de cette observation, mais j'obtins le même résultat en comparant de nouveau un fragment d'organe

conservé intact avec un autre d'abord soumis aux manipulations mentionnées. Il était donc naturel de supposer que l'alcool extrait cette substance caractéristique. Un morceau de foie de cette poule fut réduit en petits fragments et laissé quelques jours dans de l'alcool; cette infusion fut filtrée, évaporée et soumise ensuite à la réaction avec du violet de méthylaniline; on obtint la couleur caractéristique de l'amyloïde.

J'ai remarqué le même fait sur des fragments de foie que je prélevais de temps à autre sur des poules vivantes pour étudier le développement graduel du processus amyloïde.

Dans ces cas, les préparations des organes étudiés à l'état frais (au stade initial de la dégénérescence amyloïde) donnaient la réaction caractéristique avec le violet d'aniline, tandis que les préparations traitées par l'alcool ne la donnaient point du tout. Donc nous pouvons conclure que, pour affirmer la présence de la substance amyloïde dans les organes, il est nécessaire (surtout au degré initial du développement), d'employer les réactifs connus sur des préparations aussi fraîches que possible. Ceci étant donné, il est possible que nous puissions constater chez l'homme ce processus beaucoup plus souvent que cela n'a été fait jusqu'à présent.

La substance amyloïde des oiseaux traitée d'après le procédé de Kühne se comporte de la même manière vis-à-vis des réactifs chimiques et de la digestion pepsique que la substance amyloïde chez l'homme. Dans les organes amyloïdes des poules qui avaient subi la putréfaction sous l'eau pendant deux mois, la substance amyloïde ne montre aucun changement et continue à donner toutes les réactions susdites.

Passons maintenant à la description de mes expériences.

Coq n° 1, 1912 grammes. — A des intervalles différents il a été fait 9 injections de 10 à 20 cc. de culture sur bouillon. Tué après 52 jours. Le cadavre pèse 1755 grammes. Il est assez bien nourri. Le issu adipeux est assez bien développé. *La rate* est anémique, sa coupe est un peu luisante, semblable à la cire. Dégénérescence amyloïde généralisée des capillaires (membrane externe) et des petites artères; dans ces dernières, la dégénérescence porte sur la couche moyenne et parfois

sur l'externe; l'endothélium n'est nullement atteint. Les parois des vaisseaux frappés par l'amyloïde sont très épaissis, de sorte que la lumière dans quelques-uns d'entre eux est à peine visible.

A côté des vaisseaux amyloïdes, on en remarque d'autres qui leur sont morphologiquement semblables, mais ne donnent pas la réaction de l'amyloïde. Nous avons ici sans doute des vaisseaux à différents degrés de dégénérescence; le réticulum a de même subi en partie la dégénérescence amyloïde, tandis que les corpuscules lymphoïdes ne sont point touchés: on ne remarque pas non plus les cellules géantes qu'on rencontre dans la rate amyloïde des lapins. *Le foie* est anémique et mou. Dégénérescence amyloïde généralisée des capillaires interlobulaires, de quelques veines centrales et d'artères intralobulaires. Point d'amyloïde dans les cellules hépatiques, qui ont subi la transformation albumineuse. *Reins :* dégénérescence insignifiante de quelques glomérules. *Intestins :* dégénérescence amyloïde accentuée dans les vaisseaux et aussi dans le stroma des villosités et des glandes. *Les muscles pectoraux* (à la place de l'injection), *le cœur, les poumons, le pancréas et la moelle des os* étant examinés au point de vue de la présence de l'amyloïde nous ont donné des résultats négatifs.

Coq n° 2, 1707 grammes. — Les injections ont été faites pendant deux mois, puis le coq a été tué. Le cadavre pesait 1985 grammes. Le coq était assez gras. *La rate* était lésée de la même manière que dans le cas précédent. *Foie :* dégénérescence insignifiante des capillaires intralobulaires, les cellules ne contenaient pas d'amyloïde. *Intestins :* processus amyloïde très prononcé dans les vaisseaux de petit calibre des villosités et des glandes. *Les reins* ne contenaient pas d'amyloïde. Dans *les muscles pectoraux, la crête, l'œsophage, le pancréas, les testicules, les poumons, la peau, le système nerveux et la moelle des os*, point d'amyloïde.

Les expériences suivantes ont été faites pour étudier le début et le développement graduel de la dégénérescence amyloïde.

Pour y parvenir, nous prenionsde temps à autre chez des poules inoculées des morceaux du foie que nous examinions de suite à l'aide d'un microscope. Le procédé opératoire est très simple : après avoir pris entre les doigts le côté du foie on y passe à la distance de 1 à 1 et demi centimètre une aiguille mousse chargée d'une double ligature en soie, qu'on noue de telle sorte que le morceau destiné à être découpé soit placé entre les deux ligatures. Les poules supportent très bien cette opération. En même temps, nous avons tâché

d'étudier le rôle de la rate dans le développement de la dégénérescence amyloïde, parce que chez les oiseaux la rate est le siège de prédilection de la dégénérescence amyloïde. Quelque temps avant l'expérience, nous extirpons la rate chez les poules; après quelque temps, les poules se rétablissent complètement, et, après avoir repris leur poids constant, elles étaient inoculées avec le staphylococcus p. aureus. Pour contrôler on inoculait en même temps la même dose de la même culture à des poules non opérées.

Poule n° 3, 1260 grammes, 25 novembre. — Inoculation de 1 c.c. de culture sur bouillon de staphylococcus aureus. Les inoculations étaient répétées tous les deux jours en augmentant graduellement la quantité (de 1 c.c. par jour). Ayant atteint la quantité de 10 c.c., nous continuâmes ces injections tous les deux jours jusqu'au 21 janvier. Ce jour-là on préleva un morceau du foie; la bête périt pendant l'opération; par suite de la consistance très molle du foie, il nous fut impossible de faire la ligature, le foie se ramollissait et se déchirait sous les doigts. Le poids du cadavre était de 942 grammes. L'autopsie nous montra une anémie et un amaigrissement très prononcés. *La rate* était amoindrie et anémique, sa coupe avait l'aspect brillant de la cire. Dégénérescence amyloïde prononcée des capillaires et des artères de petit calibre (de même que dans la capsule et dans quelques trabécules), c'étaient surtout la tunique moyenne et aussi en quelques places l'externe qui étaient atteintes. *Le foie*, comme nous venons de le dire, était très mou. Dégénérescence amyloïde étendue des capillaire intralobulaires, de même que de quelques veines centrales et artères interlobulaires. Les vaisseaux étaient très épaissis, les cellules adjacentes comprimées, dégénérées et atrophiques; point d'amyloïde dans les cellules hépatiques; çà et là on remarquait une infiltration parvicellulaire périportale. *Intestins* (proventriculus, intestin grêle et gros intestin) : dégénérescence amyloïde généralisée des capillaires et des vaisseaux de petit calibre dans les villosités et les ganglions et à ce qu'il paraît aussi dans leur stroma (voir fig. n° 7). *Pancréas :* amyloïde insignifiant dans quelques vaisseaux du stroma. *Reins :* amyloïde des glomérules et de la membrane propre des tubuli contorti. *Poumons,* amyloïde prononcé dans quelques vaisseaux du stroma. *Glandes salivaires,* amyloïde des vaisseaux du stroma.

La recherche de l'amyloïde nous a donné des résultats négatifs dans le système nerveux central et périphérique, la moelle des os, la peau, l'ovaire, les muscles du tronc et du cœur et le sang.

Poule n° 4, 1749 grammes. — Du 21 novembre, tous les 2 jours injections en quantité graduellement croissante, commençant par 2 cc.

d'une culture de 5 jours (puis après 2 jours, 2 cc. d'une culture de 5 jours, 3 cc. de 2 jours, 4 cc. de 4 jours, 5 cc. de 6 jours, 7 cc. et demi de 8 jours, 10 cc. de 10 jours, 15 c.c. de 5 jours, 5 cc. de 1 jour et 10 cc. de 3 jours). Le 13 décembre. nous avons prélevé un morceau du foie; pas d'amyloïde. Tuméfaction trouble des cellules hépatiques, infiltration cellulaire périportale.

Le 17 décembre, les injections ont été recommencées (5 cc. d'une culture de 8 jours, 10 cc. de 10 jours, 10 cc. de 10 jours, 10 cc. de 10 jours, 10 cc. de 14 jours, 10 cc. de 2 jours, 10 cc. de 3 jours, 10 cc. de 3 jours, 15 cc. de 3 jours, 10 cc. de 6 jours, 15 cc. de 8 jours). Le 27 janvier, un morceau a été prélevé de l'autre côté du foie. Le foie était très mou (un peu moins mou que dans l'expérience précédente). Amyloïde très prononcé. Malgré toutes les précautions prises, la poule creva avec de fortes convulsions 2 heures après l'opération. Le poids du cadavre était 1 375 grammes. La poule était très grasse et bien nourrie. *Rate :* dégénérescence amyloïde prononcée des capillaires, des artères de petit calibre et en quelques places aussi du réticulum. *Foie :* consistance molle, avec en un point une rupture qui est sans doute cause de la mort. Vu la consistance molle du foie il n'y a rien d'étonnant que la moindre violence l'ait déchiré. Les déchirures du foie amyloïde qu'on observe si souvent chez les chevaux proviennent sans doute de la même cause. Dégénérescence amyloïde propagée des capillaires intralobulaires, des veines centrales et des artères interlobulaires. Les cellules hépatiques sont en transformation albumineuse. Infiltration cellulaire périportale prononcée. *Intestins* (proventriculus, intestin grêle et gros intestin) : dégénérescence amyloïde des vaisseaux dans les villosités et les ganglions. *Œsophage :* point de trace d'amyloïde. *Pancréas :* une grande partie des vaisseaux du stroma est atteinte de dégénérescence amyloïde. *Ganglion lymphatique* (pendant l'autopsie il n'a pas été noté à quelle partie du corps appartenait ce ganglion): dégénérescence amyloïde dans les vaisseaux de petit calibre; on y trouve aussi une quantité de corpuscules lamelleux dans le genre des corpuscules muqueux de la prostate, qui ne donnent pas la réaction amyloïde; à quelques places, on voit des cellules géantes ne donnant pas non plus la réaction. *Moelle des os :* dégénérescence amyloïde de quelques vaisseaux qu'on aperçoit à peine à l'aide d'un fort grossissement. *Reins :* amyloïde de quelques glomérules, surtout de la membrane propre des canaux contournés. *Muscle pectoral* (à la place de l'injection) : dégénérescence amyloïde de quelques vaisseaux et, peut-être aussi, du périmysium de quelques faisceaux musculaires, mais non des muscles eux-mêmes. Résultats négatifs dans les poumons, l'ovaire, le système nerveux, la crête et le sang.

Poule n° 5, 1 333 grammes. — La poule s'était parfaitement rétablie après l'extirpation préventive de la rate. Le 21 novembre, on com-

mença à lui inoculer la même culture et aux mêmes doses que dans les cas précédents. Le 30 janvier, nous avons prélevé un morceau du foie ; dans les préparations fraîches, traces de dégénérescence amyloïde. Après le traitement par l'alcool, les coupes ne montrèrent plus cette réaction. Infiltration périportale très prononcée. Le 7 février, inoculation de 12 cc. d'une culture de 20 jours, le 14 février 10 cc. d'une culture de 5 jours. Malgré une infection si massive, la bête se portait très bien, son poids ne diminuant presque pas. Le 21 février, 1312 grammes. En cherchant les microbes dans le sang de la poule, je remarquai, entre autres, que le sang se coagulait très lentement. Le 14 février les inoculations furent suspendues. La poule fut tuée le 1er mai. Le poids du cadavre était de 1530 grammes. L'autopsie nous démontra qu'à la place de la rate extirpée s'était développée une autre rate de la même grandeur (il y avait sans doute une rate accessoire qui n'a pas été remarquée pendant l'opération). *Rate :* dégénérescence amyloïde des capillaires et des artères de petit calibre. Les préparations traitées donnent à un faible degré la réaction de l'amyloïde. *Foie :* réaction négative, infiltration périportale très prononcée ; autour des lobules commence à se développer du tissu conjonctif. *Les reins, la moelle des os, les intestins* ne contiennent pas d'amyloïde.

Coq n° 6, 2380 grammes. — Depuis le 25 novembre, tous les 2 jours inoculations en quantités graduellement croissantes de 12 jusqu'à 15 centimètres cubes. Le 31 décembre nous prélevions un morceau du foie. Point d'amyloïde ; infiltration cellulaire périportale, développement insignifiant du tissu conjonctif. Du 5 au 23 janvier, nouvelles inoculations ; excision d'un second morceau du foie ; pas d'amyloïde. Du 26 janvier au 1 mars, renouvellement des injections ; excision du troisième morceau du foie ; l'amyloïde n'y est pas non plus constaté. La plaie de la dernière opération se ferme très lentement, les inoculations sont totalement suspendues. Le 4 mai, le coq fut tué. Le cadavre pesait 1318 grammes ; amaigrissement prononcé, dégénérescence amyloïde insignifiante dans la rate. Dans le foie, on pouvait aussi constater des traces d'amyloïde et de l'infiltration cellulaire périportale avec le développement du tissu conjonctif.

Coq n° 7, 2075 grammes. — Extirpation préventive de la rate. Depuis le 25 novembre, inoculation, comme dans le cas précédent. Le 9 janvier, excision d'un morceau du foie, point d'amyloïde, infiltration périportale. Du 16 janvier jusqu'au 2 février, tous les 2 jours injections de 10 à 15 centimètres cubes de culture de staphylococcus. Trois jours avant sa mort la bête ne mangeait plus et restait couchée sur le ventre les pattes étendues, avec diarrhée sanguine. La culture du sang dans le bouillon démontre la présence du staphylococcus. Le 2 février, la bête périt de septicémie.

Le cadavre pesait 1782 grammes. Le coq était très gras. *Foie :* très flasque, dégénérescence amyloïde très marquée des capillaires intralobulaires, des artères interlobulaires et de quelques veines centrales. Transformation albumineuse et graisseuse des cellules hépatiques. *Intestins* (proventriculus, intestin grêle et gros intestin), amyloïde répandu dans les vaisseaux des villosités et dans le stroma des ganglions. *Pancréas :* quelques vaisseaux portent des traces de dégénérescence amyloïde. *Reins :* point d'amyloïde. *Testicules :* traces d'amyloïde dans quelques vaisseaux. Le système nerveux central et périphérique, de même que la musculature du tronc et du cœur et la moelle des os ont donné des résultats négatifs.

Poule n° 8, 1544 grammes. — Voulant essayer si la virulence de la culture agit sur la rapidité du développement de l'amyloïde, nous avons inoculé cette poule avec la culture la plus virulente, dont un demi-cc. tuait les lapins en vingt-quatre heures. Le 28 mars, de 2 à 5 cc. de cette culture ont été injectés dans le muscle pectoral de cette bête. Le 23 avril, nous avons prélevé un morceau du foie; en l'examinant, nous n'y avons point trouvé d'amyloïde. Les inoculations furent répétées du 28 avril jusqu'au 4 mai. Le 6 mai, la poule fut tuée; le poids du cadavre était de 1239 grammes. Des traces de l'amyloïde ne purent être constatées dans la rate.

Toutes ces expériences nous montrent que la dégénérescence amyloïde commence et marche chez la poule, au point de vue morphologique, comme chez l'homme. Ce processus atteint surtout les capillaires, les artères de petit calibre, parfois aussi les veines et le tissu conjonctif, tandis que les cellules ne sont pas touchées. Elles dégénèrent et s'atrophient, soit sous l'influence mécanique des masses amyloïdes, ou grâce à un obstacle au cours du sang dans les vaisseaux altérés par l'amyloïde. Il est à remarquer que la transformation des cellules (albumineuses ou graisseuses) ne dépend pas toujours des causes indiquées ci-dessus, mais provient parfois de l'infection générale et se développe même avant l'amyloïde (nous l'avons constaté sur quelques fragments prélevés dans le foie avant l'apparition de l'amyloïde). La dégénérescence amyloïde commence toujours par attaquer la rate. Nos expériences sur l'extirpation de la rate ne nous donnent jusqu'à présent pas le droit de donner des conclusions décisives sur le rôle de cet organe dans le développement du processus amyloïde. Ces expériences nous montrent plutôt

que l'infection chronique a des suites plus défavorables chez les animaux dératés (le coq, après l'extirpation de la rate, était mort de septicémie). Après la rate, chez les oiseaux, ce sont les intestins qui sont l'organe de prédilection du développement de l'amyloïde, puis le foie, les reins, etc.

Dans les cas où la dégénérescence amyloïde est arrivée à un haut degré, on la constate aussi dans les poumons, le pancréas, les muscles du tronc, le cœur, les ganglions, etc. Dans le système nerveux central et périphérique, de même que dans le sang, nous n'avons jamais constaté d'amyloïde. Quant à la moelle des os, elle n'est atteinte de ce processus qu'à un degré insignifiant et encore lorsque les autres organes sont fortement touchés. Les muscles du tronc sont aussi souvent altérés que la moelle des os.

Nous n'avons pu remarquer la dégénérescence amyloïde dans la moelle des os, même chez les bêtes auxquelles la rate avait été extirpée, c'est-à-dire dans les cas où nous pouvions nous attendre à la production vicariante de l'amyloïde. Ainsi nos recherches sur l'amyloïde expérimentale des oiseaux ne nous permettent pas non plus d'être d'accord avec les auteurs qui prétendent que l'amyloïde attaque le plus souvent les organes hématopoiétiques, puisque la moelle des os, qui en est probablement l'un des plus importants, est très rarement frappée par l'amyloïde.

Le développement de l'amyloïde chez les oiseaux est très rapide. En un mois et demi ou deux mois, nous avons déjà remarqué un développement assez prononcé de l'amyloïde dans différents organes

Sans doute, le commencement de ce processus avait débuté beaucoup plus tôt, de sorte que nous pouvons parler de dégénérescence amyloïde aiguë chez les oiseaux.

Comme on le voit, par nos expériences, nous n'avons pu constater l'apparition rapide de l'amyloïde dans le foie, mais cela arrive peut-être parce que cet organe est ordinairement atteint beaucoup plus tard que les autres. Voilà pourquoi il est plus commode de faire les recherches sur la rate. Mais la dégénérescence amyloïde, une fois apparue dans un organe, s'y développe, à ce qu'il paraît, très rapidement, ainsi qu'il

de la dégénérescence amyloïde chez les animaux à sang froid. Dans la littérature médicale, nous trouvons des allusions à l'existence d'une substance très voisiue de l'amyloïde, même chez les animaux invertébrés inférieurs. Bütschli[1] a observé dans les corps de la *gregarina blattarum* et du *nyctotherus ovalis,* des grains de grandeur et d'aspect différents, d'une substance très réfringente. Cette substance n'était soluble ni dans l'alcool, ni dans l'éther, ni dans les acides acétique et minéraux dilués. Sous l'influence de la potasse caustique, la substance se gonflait, mais ne se dissolvait pas. Les acides minéraux concentrés la dissolvaient à peine. L'iode seul et l'acide sulfurique la colorait absolument de la même manière que l'amyloïde. Le réactif de Millon donnait une coloration rouge. A ce propos, il faut remarquer que dans les recherches de la substance amyloïde chez les animaux inférieurs, surtout chez les invertébrés, il faut penser à la chitine qui est très répandue chez ces animaux et qui donne, comme l'ont démontré mes travaux, des réactions colorées caractéristiques pour l'amyloïde[2]. Pendant les expériences sur l'infection chronique des grenouilles par le staphylococcus (injections dans la masse des muscles), ces animaux restaient dans de l'eau de 20 à 25° C. Dans des conditions pareilles, on peut constater l'atrophie et même par endroits la nécrose des cellules hépatiques. Chez quelques grenouilles, nous avons trouvé la nécrose du foie tout entier, mais nous n'y avons jamais trouvé d'amyloïde.

Mes recherches me permettent donc de conclure que chez tous les animaux le processus amyloïde ne se développe pas avec une facilité et une rapidité égales. Non seulement les animaux très voisins, comme les poules et les pigeons, mais même les animaux de la même espèce ne se laissent pas frapper par le processus amyloïde aussi facilement les uns que les autres. Les chiens sont sous ce rapport les plus réfractaires, ce qui s'accorde avec la rareté extrême des cas d'amyloïde observés chez ces animaux. Quant à la rapidité avec laquelle

1. Notiz über d. Vorkommen einer dem Amyloid verwandten Substanz in einigen, niederen Thieren. *Arch. f. Anatom. u. Physiol.*, 1870.
2. *Ctbl. f. med. Wissensch.*, 1892, nº 9, et *Zeitschr. f. Biolog.*, 1893.

ce processus peut se développer, nous avons vu que chez les animaux il peut apparaître très vite, même s'ils sont bien nourris, et pas du tout épuisés. A peu près tous les cas d'amyloïde que nous avons observés chez les animaux peuvent passer pour une dégénérescence amyloïde aiguë; en effet, un mois et demi après l'infection, nous avons trouvé dans les organes ce processus à un stade très avancé, de sorte que le commencement de l'amyloïde datait sans doute de beaucoup plus tôt. Les expériences nos 3 et 4 faites sur les lapins concordent en effet avec cette donnée : la dégénérescence amyloïde a été constatée 2 jours après l'infection. Le lapin n° 11, après 11 jours, a montré une dégénérescence amyloïde très étendue de la rate. Ces faits peuvent sembler étranges, parce que depuis longtemps les anatomo-pathologistes sont habitués à considérer l'amyloïde comme l'effet de maladies chroniques cachectisantes. Mais il ne faut pas oublier que cette opinion des anatomo-pathologistes n'a pour base que les observations faites sur l'homme, ce qui ne leur permettait pas naturellement de surprendre le commencement de cette dégénérescence. D'autre part, si nous étudions quelques cas d'amyloïde, cités dans la littérature médicale, nous devons admettre qu'aussi chez l'homme, à côté de la forme chronique de l'amyloïde existe la forme aiguë. Ainsi Cohnheim[1] a pu observer pendant la guerre de 1870 quelques cas d'amyloïde après des blessures des os, de même qu'après les fractures des os chez de jeunes et robustes soldats (de 20 à 25 ans) qui se portaient parfaitement bien avant d'être blessés. Dans ces, cas le processus amyloïde se développe très vite à partir du moment de la blessure jusqu'à la mort, pendant un laps de 4 à 6 mois, et dans cet espace de temps le processus se développa d'une façon nette dans la rate; cet organe était 2, 3 fois plus grand qu'à l'état normal. A la suite d'une fracture du fémur, la dégénérescence amyloïde se développa à un haut degré en quatre mois. La rate était quadruplée de volume et on pouvait y constater une dégénérescence amyloïde diffuse.

Il faut admettre d'après cela que le processus amyloïde peut

1. *Virch. Arch.*, 154 B, 872, p. 271.

se développer sur le mode aigu dans un laps de temps fort court. Les faits décrits par Soyka[1] sont aussi intéressants, et l'auteur cite des cas de dégénérescence amyloïde diffuse, dans la rate, développée pendant une coxalgie au bout de six mois chez des personnes saines et robustes avant cette maladie.

Dans un cas d'ostéomyélite chez un garçon de 17 ans, très bien portant auparavant, la dégénérescence amyloïde se développa en un mois à un tel degré qu'elle a pu être constatée macroscopiquement dans les reins, le foie et la rate. Kyber[2] a signalé des cas de dégénérescence amyloïde aiguë des paupières après l'érysipèle où le processus ne se développait que pendant quelques semaines. Enfin les cas les plus aigus de la dégénérescence amyloïde ont été cités par Frisch[3] dans la cornée des lapins après la forme susdite de kératite. Le processus s'était développé chez deux lapins en trois jours et, chez deux autres lapins, en quarante-huit heures. De plus, il me paraît qu'on doit admettre que le processus se développe aussi rapidement après les maladies épuisantes, qui préparent le terrain pour l'amyloïde, que dans les cas que nous venons de décrire. Les maladies ne font que préparer les conditions nécessaires pour son apparition, et ces conditions sont à leur tour créées avec une rapidité inégale chez des individus différents. En effet, nous avons vu que chez les oiseaux le processus amyloïde *lui-même* peut arriver avec une vitesse extrême (par exemple chez le coq n° 7). D'après l'espèce de l'animal, d'après sa différente résistance à l'infection, le terrain résiste pendant un temps différent, puis le processus amyloïde commence à progresser très rapidement. Nous avons vu plus haut comment les animaux sont plus ou moins réfractaires à l'apparition de l'amyloïde. Enfin il faut se rappeler que dans les recherches de la substance amyloïde, les réactifs connus ne sont démonstratifs que pour les organes frais, surtout aux stades initiaux de la dégénérescence.

C'est pourquoi nous pouvons supposer que bien des cas

1. *Prag. med. Wochenschr.*, 1876, n° 9, p. 165.
2. Cit. d'après Frisch.
3. *Loc. cit.*

de dégénérescence amyloïde récente ont échappé jusqu'à présent à l'observation chez l'homme[1].

Ainsi les faits expérimentaux, aussi bien que les cas d'amyloïde chez l'homme, nous donnent complètement le droit de parler de la forme aiguë de la dégénérescence amyloïde.

En passant à l'étude des causes de la dégénérescence amyloïde, il faut remarquer que nous ne sommes parvenu à provoquer ce processus qu'à l'aide de microbes (staphylococcus). Les cas d'amyloïde observés chez les animaux par d'autres auteurs étaient aussi d'origine microbienne (microbes du pus bleu, de la tuberculose, du charbon). Les injections sous-cutanées, provoquées par la térébenthine ou par une solution de nitrate d'argent, n'ont déterminé dans aucune de mes expériences la dégénérescence amyloïde, quoique les animaux aient péri, dans ces conditions, complètement épuisés. Czerny est cependant parvenu à provoquer la dégénérescence amyloïde chez deux chiens en déterminant chez eux la suppuration par la térébenthine. Cet auteur pense donc que le processus amyloïde peut se développer après des inflammations chroniques, sans que les micro-organismes y prennent part. En laissant de côté la question de savoir si la suppuration est possible sans microbes, et si elle peut être provoquée par des agents chimiques seuls, il faut remarquer que dans les cas de Czerny on ne peut point parler d'un processus aseptique, parce que chez les chiens, les abcès s'ouvrent ordinairement à l'extérieur et s'infectent sans doute par cela même. Je citerai ici une expérience où j'ai pu aussi observer des traces d'amyloïde dans la rate d'une poule à laquelle nous avons injecté pendant un temps prolongé de la térébenthine dans les muscles pectoraux.

POULE, 1 550 grammes. — Du 17 mars jusqu'au 5 mai, nous lui avons fait 10 injections de 1/4 à 1 cc. de térébenthine en tâchant naturellement d'éviter l'infection bactérienne. Le 5 mai, la poule fut tuée; son poids était de 1 462 grammes. Des traces d'amyloïde ont été constatées dans

1. Il serait très à désirer qu'on fît des recherches de la substance amyloïde dans les organes après l'ostéomyélite aiguë.

les vaisseaux de la rate ; les autres organes ne contenaient point d'amyloïde. En ensemençant les endroits des muscles où ont été faites des injections, j'ai constaté la présence de microbes (leur nature n'a pas été étudiée). Ainsi, malgré toutes les précautions, nous n'avons pu éviter l'infection microbienne. Voilà pourquoi dans ce cas nous ne pouvons non plus parler de l'origine aseptique de l'amyloïde. Il y a encore un point où nos observations ne sont pas concordantes avec celles de Czerny. Jamais nous n'avons pu trouver dans le pus une substance pareille à l'amyloïde. Comme la substance trouvée dans le pus par Czerny ne donne la réaction amyloïde qu'avec l'iode et l'acide sulfurique, et non avec les couleurs d'aniline.

Nous nous demandons si cet auteur n'avait pas affaire à une substance pareille à la cholestérine. La présence de la substance amyloïde dans le sang et dans le pus est d'autant plus douteuse que Virchow (*loc. cit.*) n'est jamais non plus parvenu, malgré ses essais multiples, à isoler cette substance du sang ou des foyers purulents. Chez les grenouilles que nous avons traitées, nous n'avons jamais rencontré dans les organes de substance ressemblant à l'amyloïde, tandis que nous l'avons au contraire trouvée chez deux grenouilles inoculées par le staphylococcus.

Il est peu probable que le pus lui-même ait quelque signification dans l'étiologie de l'amyloïde ; nous ne pouvons pas, en effet, provoquer l'amyloïde par les suppurations « de térébenthine », et, d'autre part, ce processus peut se développer même chez les oiseaux sous l'influence du staphylococcus, tandis que ce microbe ne provoque pas chez eux de suppuration pareille à celle des mammifères. Il est aussi peu probable que l'épuisement consécutif aux suppurations chroniques a quelque signification dans l'étiologie de l'amyloïde. Nous connaissons bien des états pathologiques de l'organisme tels que la faim, la vieillesse, la cachexie accompagnant les tumeurs malignes, etc., qui amènent l'épuisement complet ; néanmoins la dégénérescence amyloïde ne peut point y être constatée ; d'autre part, l'amyloïde, comme nous l'avons démontré plus haut, peut apparaître chez des animaux non épuisés et même bien nourris (par exemple, chez les coqs). Il se développe si rapidement qu'il n'y peut être question d'épuisement comme de sa cause. Il nous reste à

admettre que *l'amyloïde est un produit des fonctions vitales des microbes qui empoisonnent et épuisent continuellement l'organisme*. A ce point de vue, les abcès ont autant de signification en ce qu'ils servent de foyer aux poisons microbiens qui intoxiquent le malade. Si nous parvenions à provoquer chez les animaux la dégénérescence amyloïde en les empoisonnant par des toxines microbiennes, nous aurions une preuve directe de ce que nous venons d'énoncer. Mais les faits que nous possédons jusqu'à présent, concernant au moins les poisons du staphylococcus, sont négatifs.

Pendant 2 mois et davantage nous avons injecté aux lapins presque chaque 2 jours de 10 à 30 cc. du filtrat d'une culture de staphylococcus d'une semaine (le filtrat a été fait à l'aide de la bougie Chamberland) ou de la culture non filtrée, mais stérilisée à 100°. Dans des conditions pareilles, les animaux ont beaucoup maigri et perdu de 40 à 50 p. 100 de leur poids, mais il n'y eut pas de dégénérescence amyloïde. Cette dernière circonstance nous montre entre autres que l'épuisement, sous l'influence des poisons, n'a pas de signification par elle-même dans l'étiologie de l'amyloïde et qu'un agent spécifique est nécessaire pour l'apparition de ce dernier. Chez les chiens, nous n'avons pas non plus trouvé l'amyloïde dans des conditions pareilles, cependant ces résultats négatifs ne peuvent trop parler contre l'origine microbienne de l'amyloïde, parce que dans le corps vivant les microbes produisent des poisons différents, suivant leur violence et leur caractère, de ceux qu'ils produisent *in vitro*. Voilà pourquoi les expériences de l'infection chronique des animaux par le filtrat du pus de staphylococcus seront beaucoup plus sûres et plus intéressantes.

En outre, il faut remarquer que nous n'avons essayé pour la culture du staphylococcus que le bouillon ; il serait nécessaire d'essayer d'autres milieux qui sont plus favorables au développement et à la virulence du staphylococcus. Mes espérances de provoquer chez les animaux l'amyloïde en les empoisonnant par les produits sécrétés par les microbes ont été couronnées par quelques succès, quand j'ai pris dans ce but le microbe du pus bleu (bacillus pyocyaneus). J'ai pris ce

microbe parce qu'il se développe très facilement dans toutes sortes de milieux; même à la température ordinaire, il produit dans ces milieux, outre le pigment, une quantité de substances vénéneuses.

Nous avons injecté le 22 mars 1894 au lapin n° 23 (1 900 gr.) 5 cc. du filtrat de culture du bacillus pyocyaneus tué à 100°, la température monta de 38°,7 à 40°,1. Au fur et à mesure de l'abaissement de la température, on répétait les injections. Pendant deux mois, nous avons fait dix-sept injections (de 5 cc. jusqu'à 30 cc.). Avant chaque injection, on ensemençait sur gélatine une trace du filtrat, pour être sûr de son asepsie. Le 20 mai 1894, le lapin périt; poids 1 006 grammes. *Rate :* dégénérescence amyloïde des artères de petit calibre et des capillaires de la pulpe en partie aussi dans le réticulum et évidemment aussi dans les trabécules mêmes. Des éléments lymphoïdes ne contiennent point d'amyloïde; par des cellules géantes. *Foie :* l'amyloïde n'est point constaté. *Reins :* traces d'amyloïde dans les canaux contournés; dans les glomérules, on n'en trouve point. *Estomac :* dégénérescence amyloïde prononcée des glandes pepsiques. *Intestin grêle :* amyloïde très marqué dans les vaisseaux des glandes de Lieberkühn et des villosités. *Glandes salivaires* (parotide et submaxillaire) : dégénérescence amyloïde interlobulaire dans les vaisseaux du tissu conjonctif, en partie aussi dans le tissu même. Les muscles du tronc et du cœur, de même que les poumons, ne contenaient point d'amyloïde.

Ainsi nous voyons que l'amyloïde peut être produit par l'empoisonnement de l'organisme par des poisons bactériens.

La communication faite au dernier Congrès international à Rome par Candorelli-Mangeri[1], qui est parvenu à provoquer l'amyloïde chez les lapins en leur injectant pendant un temps prolongé les produits de cultures du bacterium termo, peut aussi être considérée comme une confirmation de cette opinion. Malheureusement ces observations ne sont citées jusqu'à présent que dans un rapport de trois lignes. En tout cas, il est très intéressant de voir que l'amyloïde peut être provoqué par les produits putrides, parce que de cette manière le domaine de l'étiologie de l'amyloïde s'élargit considérablement. Ainsi il n'est pas étonnant que les maladies chroniques des intestins puissent dans certaines conditions être

1. *Ctbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat.*, V. Bd n° 10, 1894.

la source du processus amyloïde, grâce à l'absorption anormale des substances putrides. Nous pouvons nous représenter la signification des poisons bactériens dans le développement du processus amyloïde comme analogue à l'action de quelques poisons anorganiques comme, par exemple, le phosphore et l'arsenic. De même que sous l'influence de ces derniers, les cellules subissent la dégénérescence graisseuse; l'empoisonnement par des poisons microbiens détermine dans les tissus la production de la substance amyloïde.

Ainsi Pachoutine avait raison en admettant que « le rôle principal dans la production de substance amyloïde y joue, à ce qu'il paraît, non l'appauvrissement de l'organisme des substances nutritives, parce que l'inanition ne produit pas d'effet pareil, mais probablement le développement sur la surface purulente de quelque agent spécifique irritant les tissus » (*loc. cit.*).

Il est donc très intéressant de remarquer que ce processus se localise dans les organes qui ont le plus de signification dans la lutte contre les microbes et leurs poisons, comme la rate, les ganglions lymphatiques, le foie; d'autre part, l'amyloïde atteint les organes servant à éloigner les substances vénéneuses, comme les reins, les glandes salivaires, les intestins, etc. Quant à l'opinion d'après laquelle le processus amyloïde se répand surtout dans les organes qui ont le plus de rapport à la formation du sang, elle n'est point assez bien fondée, comme nous l'avons démontré plus haut.

La topographie microscopique de la dégénérescence amyloïde et sa localisation dans les capillaires sont intéressantes d'après notre point de vue, car cela montre que ce processus se localise justement dans les voies d'échange les plus intimes entre le sang et les tissus, par les voies naturelles de la diffusion physiologique; c'est là évidemment que pénètrent les poisons microbiens et qu'ils commencent leur action sur les tissus. Le seul organe où l'amyloïde se répand aussi dans les cellules, c'est la rate. Mais cette exception peut être expliquée par le mode étrange de la circulation du sang dans la rate. Le sang y vient dans un contact immédiat avec les cellules lymphoïdes, de manière que les produits toxiques peuvent

attaquer ces éléments sans l'intermédiaire des vaisseaux.

Enfin, l'opinion que l'amyloïde est le produit de l'empoisonnement de l'organisme par les microbes peut encore se fonder sur les données de l'anatomie pathologique, car la dégénérescence amyloïde se développe surtout comme suite des maladies infectieuses. En effet, ce sont surtout la tuberculose, la syphilis, les suppurations, etc., qui préparent le terrain pour la dégénérescence amyloïde.

J'ai encore étudié sur les poules, outre la propriété du staphylococcus de provoquer de l'amyloïde, l'action d'autres microbes, du bacille pyocyanique, du vibrion cholérique et des bacilles de la putréfaction. J'ai pu à cette occasion voir encore une fois à quel degré l'animal pouvait devenir réfractaire à l'action de ces microbes, grâce à des doses toujours croissantes de vaccin. On sait que les oiseaux sont très sensibles aux produits de la putréfaction, et néanmoins ils supportent une injection d'une infusion pourrie de chair de cheval dans de l'eau; ils ne manifestent point de réaction appréciable thermique ou autre. Il en fut de même pour le vibrion de Koch et le bacille pyocyanique. Il faut envisager ce phénomène comme une immunité pathologique, car, malgré la santé apparente de ces animaux, il se développe dans leurs organes des altérations très graves, entre autres de la dégénérescence amyloïde. Cette accoutumance des animaux à l'infection nous semble tout à fait analogue à l'accoutumance à différents poisons p. ex. la morphine, l'alcool, etc. Cette accoutumance dans notre cas doit être regardée aussi comme une immunité pathologique, car tôt ou tard l'organisme subit une série de conséquences nuisibles.

Sans pouvoir appliquer complètement ce qui vient d'être dit à l'immunité que la bactériologie moderne cherche et parvient à réaliser, il faut dire pourtant que le critérium que nous possédons aujourd'hui de l'immunité (faculté que l'animal a acquis de supporter de nouvelles infections sans manifestement réagir par une élévation de température, ou tout autre symptôme) ne permet nullement de dire que cette immunité artificielle n'entraîne point ultérieurement de suites fâcheuses pour l'organisme. Si même l'examen ana-

tomo-pathologique des organes de ces animaux ne montre point d'altérations, ce ne sera pas encore une preuve de l'innocuité des vaccinations, car des changements *intimes* survenus dans la vie des tissus à la suite de cette immunité peuvent prépaŕer un terrain propice pour d'autres maladies graves.

Je passe à une courte description de mes expériences.

POULE N° 9, poids 820 grammes. — Injection dans le muscle pectoral de bouillon pourri de différentes époques, depuis un demi-cc. jusqu'à 20 cc. Ces injections sont répétées tous les deux jours depuis le 4 décembre. Le 19 février, l'animal fut tué par une piqûre dans la moelle allongée. Poids du cadavre, 600 grammes. Les réactions avec l'iode et le violet de méthylaniline firent découvrir de la matière amyloïde dans la rate et le foie. Mais ce qui est étonnant, ces réactions ne réussirent que sur des préparations non durcies ou traitées par d'autres substances. Après que l'alcool avait agi elles ne réussissaient presque plus, aussi ne peut-on rien dire de l'amyloïde dans les autres organes, qui n'ont point été examinés à l'état frais. C'est précisément le cas dont j'ai parlé plus haut.

POULE N° 10, poids 1 170 grammes. — Injection d'une culture dans du bouillon de bacille pyocyanique de 2 cc. jusqu'à 15 cc.; ces injections furent répétées tous les deux jours, sauf pendant à peu près une semaine, lorsque l'animal se remettait après une opération (excision de morceaux du foie). Les injections furent commencées le 30 octobre; le 6 décembre eut lieu l'opération. Point d'amyloïde dans le foie, mais une infiltration de petites cellules autour des ramifications de la veine porte et une altération parenchymateuse des cellules du foie. Le 6 janvier, nouvelle excision d'un morceau de foie, mêmes résultats. Le 4 mars, l'animal fut tué. Poids du cadavre 1105 grammes. Aucun organe ne montre de dégénérescence amyloïde. On voit déjà dans le foie des commencements de cirrhose, c'est-à-dire qu'il s'est formé parallèlement à l'infiltration cellulaire mentionnée du tissu conjonctif jeune.

POULE N° 11, poids 1 160 grammes. — Tous les deux jours, à partir du 30 octobre, une injection de B. pyocyaneus cultivé dans du bouillon et tué par la chaleur à 100°. Doses depuis 5 cc. jusqu'à 25 cc. Le 3 mars l'animal est tué. Pas d'amyloïde dans aucun organe. Dans le foie, infiltration périportale de petites cellules.

POULE N° 12, poids 1 362 grammes. — Tous les 2 jours, depuis le 9 novembre, injections du vibrion de Koch depuis 3 gouttes jusqu'à 10 cc. L'animal est tué le 20 février. Poids du cadavre 1 445 grammes (la poule avait donc engraissé). Nul part de dégénérescence amyloïde, dans le foie, faible infiltration cellulaire.

Ces observations permettent de conclure que la dégénérescence amyloïde est engendrée, sinon exclusivement, du moins de préférence, par une seule espèce de microbes. Parmi les microbes étudiés, le staphylococcus doit être reconnu comme l'agent le plus puissant dans le développement de l'amyloïde et, en seconde ligne, mais à un moindre degré, les bactéries de la putréfaction. Le bacille pyocyanique et le vibrion du choléra ne donnèrent point, dans deux expériences avec des poules, de dégénérescence amyloïde. Quant au rôle des autres microbes, surtout de celui de la tuberculose, qui est un facteur si important dans l'étiologie de la dégénérescence amyloïde chez l'homme, je ne viens que d'aborder cette question dans mes expériences. S'il est prouvé que les microbes pyogènes et les microbes de la putréfaction provoquent de l'amyloïde, la question se pose de savoir si la tuberculose et la syphilis sont par elles-mêmes la cause de cette dégénérescence, car celle-ci se développe dans les cas chroniques de ces maladies. Donc il existe une infection combinée, où les microbes pyogènes et les microbes de la putréfaction commencent à jouer un rôle marqué.

J'ai cherché ensuite à élucider la question suivante : peut-on provoquer la dégénérescence amyloïde chez les animaux en introduisant des microbes ou leurs produits solubles dans le canal gastro-intestinal.

Poule n° 13, poids 1 985 grammes. — Depuis le 11 mars, je lui ai fait ingérer à l'aide d'une sonde élastique une culture dans du bouillon de staphylococcus aureus. Cela fut répété tous les jours à commencer par 10 cc. et jusqu'à 40 cc. (c'était la même culture qui fut injectée aux poules dans le muscle pectoral). L'animal n'eut aucun symptôme morbide et fut tué le 2 mai. Poids du cadavre, 1 998 grammes. Point d'amyloïde dans aucun organe. On voit dans le foie une faible infiltration périportale de petites cellules, et une quantité considérable de pigment brun. Ce dernier se trouve aussi dans la rate et un peu dans les reins.

Poule n° 14, poids 2 049 grammes. — Depuis le 17 mars, tous les jours, ingestion de 15 à 40 cc. d'une infusion pourrie de chair de cheval. Tout d'abord, l'animal supporta ces doses, puis il commença visi-

blement à maigrir. Il fut tué le 30 mars. Poids du cadavre, 1 634 grammes. Il n'y avait de l'amyloïde nulle part. Le foie présente les lésions d'une hépatite interstitielle prononcée avec un début de développement du tissu conjonctif. L'ensemencement des particules du foie dans du bouillon ne donna aucune culture.

POULE N° 15, poids 1 203 grammes. — J'introduisis depuis le 4 décembre du bouillon pourri dans l'estomac, en commençant par 10 cc., jusqu'à 50 cc. L'animal maigrit rapidement et mourut le 9 janvier (donc approximativement dans un mois), avec un poids de 825 grammes. Pas d'amyloïde. Dans le foie, une infiltration périportale de petites cellules avec développement considérable de tissu conjonctif interlobulaire. Celui-ci pénètre en partie dans les lobules mêmes et y embrasse des groupes de cellules ; il se trouve en outre dans le tissu conjonctif une agglomération de pigment. On ne remarque point de nouveaux canaux biliaires. Ces altérations dans le foie se rapprochent plutôt du type des cirrhoses atrophiques. La rate est un peu hypertrophiée, compacte, avec un stroma considérablement épaissi. Les reins présentent des altérations en partie interstitielles, en partie parenchymateuses et en quelques points une nécrose de l'épithélium de la partie contournée et de la partie droite des tubes urinaires avec incrustation de sels calcaires, et petites hémorrhagies. Les tubes urinaires sont en outre remplis d'urates sous forme de boules sphériques, composées de cristaux de différentes grandeurs.

Nous voyons donc qu'en introduisant dans le canal gastro-intestinal des animaux même de grandes quantités de microbes, nous ne parvenons pas à obtenir une dégénérescence amyloïde, quoique les animaux tombent quelquefois malades dans ces conditions. On constate alors des altérations cirrhotiques dans le foie et, à ce qu'il semble, aussi dans la rate et les reins. L'étude de ces cirrhoses expérimentales fera l'objet d'une prochaine note. Nous avons vu plus haut que différentes bactéries (par exemple le bacille pyocyanique) injectées dans les muscles des poules provoquaient, avec ou sans la dégénérescence amyloïde, des hépatites interstitielles, des cirrhoses. Au début, j'ai observé ceci à un degré plus ou moins grand, dans tous les cas d'intoxication des animaux (surtout des poules et des pigeons), avec le staphylococcus aureus, le bacillus pyocyaneus, les bactéries de la putréfaction et le vibrion du choléra de Koch. Les altérations les plus prononcées survenaient surtout après l'infection par

le bacillus pyocyaneus et le staphylococcus aureus. Ceci montre, entre autres choses, que les différents microbes seraient aptes à provoquer différents degrés de cirrhose. J'ai pu aussi obtenir ce processus par une intoxication chronique des animaux avec une culture stérilisée du bacillus pyocyaneus. Ceci permet de conclure que les cirrhoses peuvent avoir pour cause des produits bactériens circulant dans le sang. Je noterai aussi ce fait intéressant que cette cirrhose peut apparaître quelquefois après qu'un laps de temps considérable s'est écoulé depuis l'infection. Les oiseaux qui s'étaient complètement remis de l'infection et avaient acquis l'immunité succombaient quand même quelquefois et montraient alors une cirrhose très prononcée dans le foie (et aussi dans la rate et les reins). Ainsi je fis à un pigeon, tous les deux jours durant un mois et demi, des injections dans le muscle pectoral d'une culture dans du bouillon de bac. pyocyaneus à commencer par un demi-cc. et jusqu'à 5 cc.

Durant les quatre mois suivants, l'animal avait l'air tout à fait bien portant, était gras et vif. Puis il maigrit rapidement, ses ailes tremblaient, ses excrétions devinrent vertes. A l'autopsie, je trouvai une infiltration périportale très prononcée, un développement considérable de tissu conjonctif entre les lobules et dans les lobules mêmes où il entoure des cellules groupées ensemble; on voit, en outre, beaucoup de ses canalicules biliaires. Nous pouvons donc considérer ces altérations dans le foie comme répondant au type des cirrhoses hypertrophiques. La clinique constate souvent, comme on le sait, des maladies tout à fait analogues à ce que nous venons de décrire pour les animaux. On observe souvent la cirrhose chez des individus ayant eu la malaria, le choléra et d'autres maladies infectieuses. Il est évident que le triomphe de l'organisme animal sur les microbes est éphémère et que l'infection le mène tôt ou tard à la mort. La cirrhose que j'ai obtenue expérimentalement chez les poules et les pigeons ressemble le plus souvent au type atrophique et de beaucoup rarement au type hypertrophique. Comme nous l'avons dit plus haut, l'infection ne donnait point de dégénérescence amyloïde chez les pigeons, mais, en revanche, les altérations

cirrhotiques du foie sont beaucoup plus prononcées que chez les poules.

Ces cirrhoses s'étaient donc, sans aucun doute, développées sur un terrain bactérien. Il est permis de croire qu'elles peuvent apparaître non seulement après que la culture est introduite sous la peau ou dans les muscles, mais aussi lorsque l'intoxication a lieu par le canal gastro-intestinal. Ces observations jettent une lumière toute nouvelle sur l'étiologie encore si obscure des cirrhoses du foie et peut-être aussi sur certains cas de néphrite interstitielle. Il en résulte donc que, outre l'infection avec des microbes pathogènes, la cirrhose peut avoir pour cause une résorption anormale de matières putrides par l'intestin (ainsi à la suite d'un catarrhe des intestins, ou bien, comme c'était dans notre cas, à la suite de l'ingestion de matières putrides, etc.). Le foie, organe d'arrêt des poisons, ne remplit cette fonction, comme du reste tout l'intestin ou autre organe, que jusqu'à un certain point.

Passé ce point, il se produit des phénomènes pathologiques. Ces observations fournissent, en outre, la possibilité de donner une toute autre appréciation du rôle de l'alcool dans l'éthiologie des cirrhoses du foie. L'alcool, comme beaucoup d'autres agents irritants, provoque un état catarrhal du canal gastro-intestinal et peut devenir ainsi la cause d'une résorption anormale de matières putrides et par suite d'altérations cirrothiques. Le rôle de l'alcool ne serait point alors spécifique et direct. Jusqu'à présent, tous les essais expérimentaux pour provoquer de la cirrhose alcoolique ont donné des résultats négatifs. Nous ne mentionnerons à ce sujet que des recherches ayant de la valeur.

Laffitte[1] poursuivit pendant quinze mois une intoxication par alcool de lapins et, dans la majorité des cas, il observa dans le foie de ces animaux des altérations parenchymateuses sans que les vaisseaux ou le tissu conjonctif présentassent des changements notables. Les recherches sur différents animaux de Strassmann[2], d'Afanasieff[3] et surtout

1. Cité d'après KABANOFF, *De la cirrhose du foie* (en russe).
2. *Vierteljahrs. f. gerichtl. Medic.*, 1888, XLIX B. p. 232.
3. *Ziegler's. Beitr.* Bd VIII, p. 443.

de Kahlden[1] ont montré qu'une intoxication prolongée par l'alcool (éthylique et méthylique) et à des doses relativement plus grande que celles consommées par des ivrognes ne provoquait pas même un commencement de cirrhose.

Kahlden dit même que le foie dans ces conditions ne montrait non seulement pas de cirrhose, mais pas même d'altérations parenchymateuses ou même de l'hyperémie; on voyait seulement un certain degré de surcharge graisseuse.

Les reins au contraire étaient lésés à un haut degré : on y voyait de l'hyperémie, des hémorrhagies, de la dégénérescence et de la nécrose des cellules. Pohl a eu les mêmes résultats négatifs sur le foie[2]. Une intoxication prolongée par alcool chez les chiens et les lapins ne donne qu'une surcharge graisseuse sans autres altérations.

Il faut remarquer cependant que MM. Straus et Blocq avaient réussi à provoquer chez des lapins par de l'alcool les lésions initiales cirrhotiques du foie (*Arch. de physiol. norm. et patholog.*, 1887, p. 409).

Ainsi les expérimentateurs ne sont pas d'accord sur le rôle de l'alcool dans l'étiologie des cirrhoses; les cliniciens ne peuvent non plus y opposer des données probantes quelconques et l'étiologie des cirrhoses du foie reste donc fort obscure.

Scagliosi[3], voyant l'insuccès total de toutes les tentatives pour provoquer de la cirrhose chez des animaux par intoxication alcoolique, se posa la question de savoir comment l'alcool agirait sur le foie des animaux d'abord infectés par des microbes ou leurs toxines? L'auteur espérait obtenir de la sorte des altérations prononcées dans le foie où les microbes avaient préalablement préparé un terrain propice. On put en effet voir dans ces conditions des changements dans le tissu conjonctif interlobulaire, consistant en une angiocholite plus ou moins marquée, une infiltration de petites cellules autour des canaux biliaires et une dilatation de ces derniers, etc. Charrin[4] a montré à la Société de biologie le foie d'un lapin,

1. *Ibid.*, Bd IX, p. 349.
2. *Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak*, Bd 31, 1893.
3. Cité d'après le *Ctb. f. allg. Pathol. u. patholog. Anatom.*, 1894, p. 433.
4. *Ibid.* p. 898.

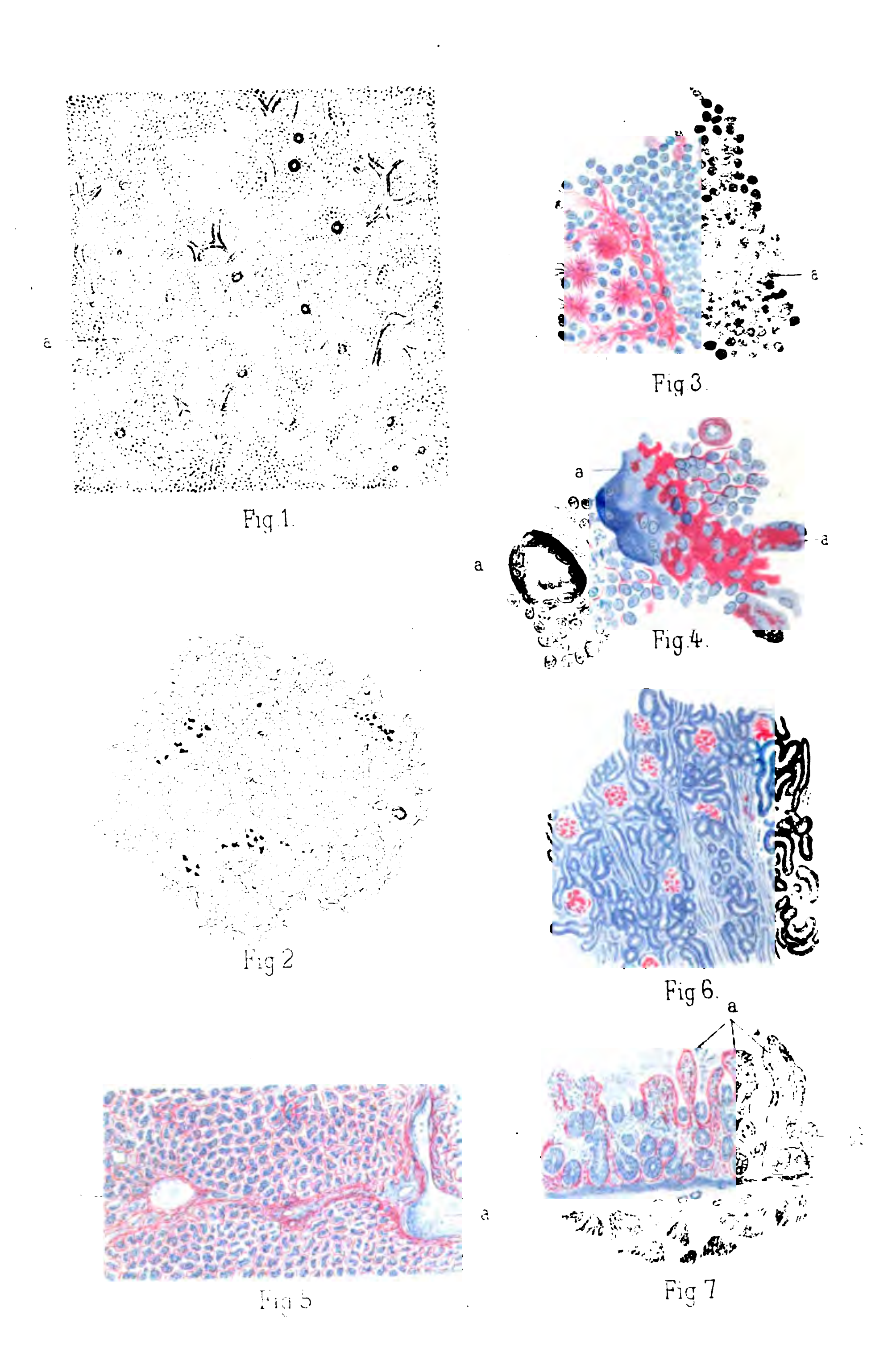


Fig. 1.

Fig. 2

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5

Fig. 6.

Fig. 7

G. Masson Éditeur.

chez qui il avait provoqué une hépatite par des injections dans la veine porte de toxines de B. pyocyaneus; microscopiquement ce processus correspondait parfaitement à l'hépatite de Hanot; Roger[1] dit qu'en injectant des animaux avec le B. septicus putridus qu'il a décrit, il obtint dans le foie des thromboses, une dégénérescence hyaline et des cirrhoses périportales. Ces altérations peuvent être aussi produites dans le foie par des cultures filtrées et stérilisées.

Enfin, d'après Gilbert et Dominici[2] une infection expérimentale des voies biliaires par des microbes (streptococcus, staphylococcus, pneumococcus) peut produire une nécrose des cellules du foie, des angiocholites et aussi des altérations cirrhotiques.

Ainsi l'on peut dire que, quoiqu'on n'ait fait relativement que peu de recherches pour provoquer expérimentalement la cirrhose du foie, ces recherches suffisent déjà pour pouvoir affirmer que la méthode bactériologique est la voie la plus sûre et la plus rationnelle pour résoudre cette question. En particulier, l'expérimentation nous permet de supposer que beaucoup de cirrhoses dites alcooliques sont d'origine microbienne.

En terminant ce travail, j'exprime à mon vénérable maître le professeur Pachoutine ma profonde reconnaissance pour tous les conseils qu'il m'a prodigués.

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Fig. 1. — Rate du coq n° 1.

Dégénérescence amyloïde des vaisseaux dans la tunique moyenne des artères. Coloration avec du violet de méthylaniline. (Hartnack, oc. 2, obj. 4.)

Fig. 2. — Rate du lapin n° 1.

L'amyloïde se montre surtout dans le reticulum à la périphérie des follicules, dans ces derniers l'amyloïde se trouve à un degré beaucoup moindre. Même coloration. (Hartnatk, oc. 2, obj. 4.)

Fig. 3. — Rate du lapin n° 11.

a. Dégénérescence amyloïde dans des cellules ayant conservé encore leurs granulations et leur noyau. Figures étoilées, composées d'un réseau de fils très fins donnant la réaction de l'amyloïde. Même coloration. (Hartnack, oc. 3, obj. 8.)

1. Cité d'après le *Ctbl. f. Bakteriol. u. Parasitk.*, 1894, p. 651
2. Cité d'après le *Ctbl. f. allg. pathol. und pathol. Anatom.*, 1894, p. 37.

Fig. 4. — Rate du lapin n° 9.

aa. Cellules géantes contenant de l'amyloïde, la grande cellule semble embrasser la masse amyloïde par ses ramifications. Même coloration. (Hartnack, oc. 3, immersion dans l'eau n° 10.)

Fig. 5. — Foie de la poule n° 4.

Dégénérescence amyloïde des capillaires, surtout près de la veine porte *a*. (Hartnack, oc. 2, obj. 4.)

Fig. 6. — Reins du lapin n° 9.

Dégénérescence amyloïde des glomérules. (Hartnack, oc. 2, obj. 4.)

Fig. 7. — Poule n° 3.

Dégénérescence amyloïde de la muqueuse du gros intestin, localisée surtout dans les capillaires des villosités (*aa*), et des glandes de Lieberkühn (*bb*).

N. B. — Toutes ces coupes ont été durcies dans l'alcool.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Traitement de la syphilis, par **Ch. Mauriac**, médecin de l'hôpital du Midi, 1 vol. in-8, de 831 p. Paris, G. Masson, 1896.

Après ses deux grands ouvrages parus, l'un en 1876, sur la *syphilis primitive et secondaire*, l'autre en 1889, sur la *syphilis tertiaire et la syphilis héréditaire*, M. Mauriac publie aujourd'hui un troisième livre sur le *traitement de la syphilis*, qui complète dignement le cycle de ces études magistrales.

Grâce aux recherches bactériologiques, nous connaissons aujourd'hui les agents animés qui sont la cause des trois maladies infectieuses qui offrent le plus d'analogies avec la syphilis : la tuberculose, la lèpre et la morve; pour toutes les trois, le remède spécifique est encore à trouver. En ce qui a trait à la syphilis, la situation est précisément inverse ; si le microbe pathogène s'est jusqu'ici obstinément dérobé à nos investigations, heureusement nous sommes en possession de deux médicaments qui, à des titres différents, méritent la qualification de vrais spécifiques : le mercure et l'iodure de potassium. Une bonne partie de cet ouvrage est consacrée à l'étude approfondie de ces deux médications, de leurs indications respectives, de l'opportunité de leur application, isolée ou combinée, et de leur efficacité dans les manifestations multiples de la redoutable maladie. Autour de cette partie fondamentale viennent se grouper, selon leur rang d'importance, les autres traite-

ments, non spécifiques, auxquels il convient de recourir à titre d'auxiliaires dans le traitement de la syphilis.

Ceux qui liront ce livre s'apercevront vite qu'il va bien au delà de ce qu'annonce son titre, et que l'auteur, tout en ne perdant jamais de vue l'objet principal qu'il vise et qui est le traitement, ne se borne pas à une simple énumération de préceptes et de formules thérapeutiques.

C'est bien plutôt une étude originale et vécue de pathologie générale de la syphilis, envisagée spécialement, mais non exclusivement, au point de vue des applications thérapeutiques. En dehors même de la haute compétence spéciale et de la vaste expérience de l'auteur, l'œuvre, ainsi comprise, devait gagner singulièrement en ampleur et en intérêt.

Le livre s'ouvre par une esquisse historique du traitement de la syphilis. « Un gros volume, dit M. Mauriac, ne suffirait pas pour résumer les milliers de livres qui ont été écrits sur le traitement de la syphilis ; » il réussit cependant très heureusement à faire passer sous nos yeux les vicissitudes par lesquelles ont passé les méthodes de traitement depuis la grande épidémie syphilitique de la fin du xv[e] siècle jusqu'à nos jours. « Ce rapide voyage à travers un passé de quatre siècles » est singulièrement instructif. La meilleure façon, en effet, d'acquérir la pleine compréhension d'une question est de la suivre dans ses étapes successives et dans son développement historique.

Après cette introduction, M. Mauriac aborde la thérapeutique générale de la syphilis à l'aide des deux spécifiques, le mercure et l'iodure de potassium. En envisageant l'évolution, « l'histoire naturelle de la syphilis, » on s'assure aisément que l'organisme possède une certaine « spontanéité curative; celle-ci existe, à n'en pas douter, puisque des faits innombrables démontrent que l'on peut, à la rigueur, guérir de la syphilis sans le secours des spécifiques... Mais comme le traitement bien dirigé ne peut jamais nuire et qu'il seconde puissamment la spontanéité curative de l'organisme, on ne doit jamais abandonner la syphilis à son évolution naturelle ». Donc, pas d'expectation ni d'abstentionisme. Il faut toujours combattre les *manifestations actuelles* de la maladie, à l'aide du traitement spécifique, mais ne pas prolonger ce traitement dans l'intervalle des poussées, dans un but simplement préventif et pour empêcher le retour de ces poussées successives. On s'exposerait ainsi, entre autres inconvénients, à émousser par le fait de l'accoutumance l'activité du médicament.

Vient ensuite l'étude complète de la médication mercurielle. Le précepte de traiter toutes les syphilis par le mercure établi, l'auteur passe en revue les divers modes d'introduction du remède dans l'organisme. La méthode dermique, celle des frictions mercurielles, est exposée en première ligne, avec sa technique spéciale, les avantages et les dangers des frictions, leur action curative et toxique et leurs indications. Comme annexe à ce chapitre, on trouve l'histoire des fumigations

mercurielles, de la balnéation mercurielle, des lotions et des emplâtres hydrargyriques.

La méthode plus moderne des injections hypodermiques de préparations mercurielles (injections mercurielles solubles, injections insolubles) est l'objet d'un exposé approfondi. M. Mauriac montre les inconvénients et les dangers des injections solubles : stomatite, troubles intestinaux, douleurs, nodosités, abcès, etc.; il montre aussi leurs avantages comparativement aux autres méthodes. Les injections sous-cutanées profondes de préparations mercurielles insolubles (méthode de Scarenzio) présentent aussi des inconvénients et des dangers : douleur, nodules, abcès, gangrène et surtout intoxications hydrargyriques qu'il est impossible d'arrêter; il en résulte que cette méthode, malgré la puissance et la rapidité de l'action curative, reconnaît des contre-indications plus nombreuses que les indications.

La méthode par excellence, la plus commode et la plus facile à surveiller et, en somme, la plus efficace est la méthode par ingestion stomacale; elle est soigneusement étudiée, avec les préparations mercurielles les plus usitées, les formes pharmaceutiques et la posologie.

La biochimie du mercure dans l'organisme est traitée avec soin. L'auteur expose nos connaissances sur les transformations que subissent les préparations mercurielles dans le tube digestif et dans le sang, l'action des mercuriaux sur les globules rouges en particulier, les chloro-anémies syphilitiques et mercurielles, le séjour, les localisations du mercure dans l'organisme et son élimination par les émonctoires. Un chapitre est consacré aux diverses formes d'hydrargyrisme : hydrargyrie cutanée, nerveuse, rénale, buccale. La stomatite et la salivation mercurielles, si importantes en pratique, sont exposées dans tous leurs détails, avec leurs causes, leurs symptômes, leur rôle dans le processus curatif, leur prophylaxie et leur traitement. Pendant longtemps, on a considéré la stomatite hydrargyrique comme la condition *sine quâ non* d'une cure radicale ; M. Mauriac enseigne que « presque toujours on peut et on doit s'en passer ».

Tout aussi intéressants et aussi approfondis sont les chapitres consacrés au traitement par les iodures. « L'histoire de l'iodure de potassium dans la syphilis, dit M. Mauriac, est infiniment moins compliquée et dramatique que celle du mercure... Contre les accidents d'ordre purement tertiaire, qu'ils le soient par leur date ou par leurs lésions, ou par toutes deux à la fois, ce qui est le cas le plus commun, l'iodure de potassium possède une vertu curative étonnante par la sûreté et la promptitude extraordinaire de son action. Il réalise à peu près l'idéal absolu du spécifique. » Vient ensuite l'exposé de l'iodisme, de ses degrés, de ses principales déterminations : coryza, conjonctivites iodiques, iodisme des voies respiratoires, iodisme cutané (acné, bulles, pustules, pseudo-gommes, purpura); ces accidents nous éclairent sur la biochimie des iodures dans l'économie. L'élimination de l'iodure

potassique par les urines et les rapports entre cette élimination et l'iodisme sont des notions particulièrement intéressantes.

Le chapitre intitulé : « Parallèle entre le mercure et l'iodure de potassium » est à lire et à relire. Il est traité de main de maître. « L'iodure n'est pas indispensable au traitement de la syphilis. Il est d'un très grand secours dans le tertiarisme. Mais autrefois ne le guérissait-on pas sans lui ? Moins aisément, moins vite surtout ; enfin on en venait à bout... Le mercure répond à beaucoup plus d'indications que l'iodure, car il a sur lui une supériorité marquée dans tous les accidents secondaires qui sont infiniment plus nombreux que les tertiaires. Sa spécificité a donc une surface d'action qui dépasse grandement celle de l'iodure, puisqu'elle embrasse tout le domaine de la syphilis et toute sa durée... La pratique de chaque jour montre que l'iodure, si puissant contre les accidents du tertiarisme, l'est très peu contre ceux d'ordre secondaire... D'un autre, côté tout ce qui est étrange dans les manifestations de la maladie, tout ce qui sort de la spécificité banale et courante, les phénomènes équivoques, indécis, parasyphilitiques, relèvent plutôt de l'iodure que de l'hydrargyre. » Le traitement *mixte*, celui qui associe le mercure à l'iodure, permet d'obtenir les effets associés des deux spécifiques ; « c'est avec lui qu'on obtient des résultats curatifs plus puissants qu'avec l'un ou l'autre remède employé exclusivement. »

L'espace nous manque pour suivre l'auteur dans les détails où il entre relativement aux médications non spécifiques dans le traitement de la syphilis, le traitement auxiliaire de l'anémie, de la scrofule, de l'herpétisme, du diabète, etc., relativement aussi au régime des syphilitiques et à leur hygiène physique et morale, à l'influence des voyages, des climats, aux ressources que l'on peut emprunter à la balnéation.

M. Mauriac ne pouvait passer sous silence la sérumthérapie de la syphilis ; jusqu'ici cette méthode ne nous permet même pas d'entrevoir des résultats bien positifs. « Il est à craindre, dit sagement M. Mauriac, que son avènement ne soit retardé par l'impossibilité où nous avons été jusqu'ici de découvrir le microbe pathogène et d'inoculer la maladie aux animaux. »

Après avoir ainsi établi les grandes lignes du traitement général de la syphilis, M. Mauriac aborde le traitement particulier des diverses manifestations de la maladie à ses différentes périodes. Un chapitre est consacré au traitement abortif de la syphilis par la destruction du chancre infectant, par l'éradication. M. Mauriac, en s'appuyant sur un grand nombre d'observations personnelles, montre que l'excision du chancre a échoué, même dans les cas où elle réunissait les conditions en apparence les plus propres à en assurer le succès (excisions faites quatre jours, cinquante heures, quarante-huit heures après l'apparition du chancre) ; il est conduit à formuler une conclusion tout aussi peu encourageante par l'examen critique des diverses statistiques publiées.

La médication spécifique nterne, instituée dès la constatation de

l'accident primitif, n'empêche pas non plus l'explosion des accidents secondaires; il importe cependant d'instituer le traitement dès qu'on est certain de la nature du chancre; si on n'enraye pas ainsi la syphilis, du moins peut-on en corriger la gravité.

Je dois me borner à la simple énumération des grands chapitres relatifs au traitement local du chancre syphilitique et de ses complications, au traitement des accidents de la syphilis secondaire et tertiaire, et au traitement et à la prévention de la syphilis héréditaire.

La prophylaxie de la syphilis forme la dernière partie de cet ouvrage. La contagion syphilitique de nourrisson à nourrice, la syphilis vaccinale, les divers modes de contagion, en dehors des rapports sexuels normaux, sont successivement passés en revue avec les enseignements prophylactiques qui en découlent. Un dernier chapitre est consacré à la « prophylaxie sociale » et aux mesures de police sanitaire contre la syphilis. Il est difficile de ne pas partager l'avis de l'auteur après la lecture des pages généreuses où il s'élève contre les mesures coercitives encore en usage dans beaucoup de pays, où cependant la liberté et la dignité humaines devraient être respectées. « Au sujet des mesures répressives qui sont encore employées, dit M. Mauriac, j'ai pris vivement parti pour la femme qui seule en est aujourd'hui la victime. Je ne me flatte point d'avoir raison, mais tout ce qu'on pourrait m'objecter ne m'empêchera pas de penser : 1° que la responsabilité dans le mal vénérien est égale pour l'homme et pour la femme; 2° que les mesures coercitives, si tant est qu'on les juge encore indispensables, doivent être appliquées à l'homme aussi bien qu'à la femme, parce que la femme n'est pas plus coupable que l'homme. »

Ces quelques pages ne sauraient avoir la prétention de résumer un ouvrage tel que celui-ci, mais elles suffiront peut-être pour montrer dans quel esprit il a été exécuté. Si importante déjà par elle-même et au point de vue pratique, cette question du traitement de la syphilis se trouve singulièrement élargie dans sa portée et sa signification, par la façon dont M. Mauriac l'a comprise et approfondie.

Il en résulte que cet ouvrage sera lu avec attrait et avec fruit, non seulement par les spécialistes et les praticiens, mais par tous ceux qui s'intéressent à la médecine générale et à la pathologie infectieuse.

Nous n'apprendrons rien au lecteur en ajoutant que ce livre, comme ses aînés, est écrit dans une langue colorée, ferme et aisée, discrètement aiguisée parfois d'une pointe de verve gauloise, et avec cette clarté et ce don heureux dans l'expression qui est proprement la manière de l'éminent syphilographe.

STRAUS.

Sur un bacille pathogène, anaérobie, de l'intestin (*bacillus enteritidis sporogenes*), par Klein (*Centralbl. f. Bakteriologie*, t. XVIII, n° 24, p. 737).

Klein a observé à l'hôpital Bartholomée, de Londres, une épidémie de diarrhée qui éclata subitement au mois d'octobre. Dans la même nuit il y eut 59 cas, quelques-uns graves, mais aucun ne fut mortel.

L'examen microscopique du mucus sanguinolent des selles montrait une grande quantité de bacilles, au milieu desquels se trouvaient des spores ovales, réfringentes, isolées ou agminées, libres ou enfermées, des bâtonnets cylindriques fréquemment disposés en chaînettes.

Des ensemencements faits avec des parcelles de liquide diarrhéique sur les milieux ordinaires donnaient d'innombrables cultures de bacillus coli; mais les flocons de mucus intestinal ensemencés en culture anaérobie dans de la gélatine glucosée, ce milieu étant d'abord placé pendant dix à quinze minutes à 78° ou 80° centigrades, puis à 20°, donnaient après 24 heures de petites colonies sphériques et translucides. Au bout de 48 heures, la gélatine était liquéfiée jusqu'à sa partie supérieure et légèrement trouble. Les colonies qui s'étaient ainsi développées étaient formées de bâtonnets cylindriques, isolés ou bien par deux ou trois, ou encore en chaînettes plus longues avec des spores libres ou enfermées dans les corps bacillaires. Ces cultures dégageaient des gaz et avaient une forte odeur d'acide butyrique.

Ensemencé dans le lait, ce bacille coagulait la caséine lentement, au bout de 72 heures.

Ces bacilles avaient : 6 à 4, 8 μ de longueur et 0,8 μ d'épaisseur; les spores libres 0,8 μ d'épaisseur et 1,6 μ de longueur.

Ils présentaient des mouvements lents et peu étendus et portaient des flagelles à une de leurs extrémités et souvent aux deux.

Ils ne se décoloraient pas par la méthode de Gram.

Avec 0,5 à 1 c.c. d'une culture vieille de quelques jours injectée sous la peau on tuait un cobaye en 24 heures; il présentait de l'œdème gazeux sous la peau et un épanchement péritonéal. Ces deux exsudats contenaient le bacille inoculé à l'état de culture pure.

Ce microbe était également pathogène pour la souris.

Une enquête faite au moment où éclata cette épidémie de diarrhée montra que tous les malades qui avaient été atteints avaient bu du lait provenant d'une même origine. Une infirmière avait également eu la diarrhée, c'était la seule qui eût bu de ce lait. Or, dans ce lait suspect,

Klein trouva le bacille anaérobie isolé dans les selles diarrhéiques et en conclut que ce bacille était bien la cause de l'épidémie.

L'auteur montre que les caractères de ce bacille le distinguent des bacilles butyriques de Hueppe et de Botkin, du *clostridium butyricum* et du bacille de l'œdème malin et il lui propose le nom de *bacillus enteritidis sporogenes*.

R. Bourges.

Sur les caractères spécifiques du pouvoir curatif du sérum des animaux immunisés contre le bacille typhique ou le bacillus coli, par F. Lœffler et R. Abel (*Centralbl. f. Bakteriologie*, T. XIX n° 2-3, p. 51).

Les recherches de Sanarelli, Cesaris Demel et Orlandi, Agro, semblaient démontrer qu'on pouvait au moyen des produits du bacille typhique ou du bacillus coli vacciner les cobayes contre l'une ou l'autre de ces affections indifféremment, ce qui tendait à démontrer leur équivalence biologique. Mais les expériences de Neisser ont établi que des souris vaccinées contre une dose 12 à 20 fois mortelle de bacille typhique, succombaient à l'inoculation d'une dose 16 fois moins virulente de bacillus coli et réciproquement. Funck a eu des résultats analogues, établissant qu'on n'obtient contre l'un de ces deux microbes une action curative à un haut degré qu'avec le sérum d'animaux immunisés à l'aide du même microbe. Pfeiffer, Dunbar indiquent qu'on peut, comme pour le choléra, employer les propriétés spécifiques du sérum d'animaux immunisés contre le bacille typhique pour distinguer ce microbe des bactéries analogues.

Löffler et Abel, en expérimentant avec du sérum de chien, sont arrivés à des conclusions semblables à celles de Neisser et de Funck. Ils ont d'abord remarqué que le sérum d'animaux non immunisés a un pouvoir curatif non seulement contre la dose minima de bacille typhique ou de bacillus coli suffisante pour tuer un animal, mais encore contre les plus faibles multiples de cette dose.

Le sérum antityphique vaccine contre une dose un peu plus forte de bacillus coli que le sérum normal; de même l'action du sérum curatif contre le coli-bacille est un peu plus marquée vis-à-vis du bacille typhique que celle du sérum normal.

Mais chaque sérum n'a de pouvoir curatif bien marqué que vis-à-vis du bacille qui a servi à immuniser l'animal dont il provient; il est donc bien réellement spécifique, comme l'a dit Pfeiffer.

Löffler et Abel signalent encore les particularités qu'ils ont relevées au cours de leurs expériences :

Les sérums spécifiques immunisent contre une dose 2 fois mortelle de cultures dans lesquelles les bacilles sont morts ; mais il n'y a là rien qui leur soit spécial, car on obtient le même résultat avec le sérum ordinaire.

En injectant dans la cavité abdominale de cobayes 0,1 cc. de sérum normal ou de sérum antityphique et, 24 heures après, une dose 2 fois mortelle de bacilles morts, on immunise ces animaux de telle façon qu'au bout de deux semaines ils supportent une dose 100 fois mortelle de bacilles typhiques.

On obtient une *immunisation forcée* en injectant dans le péritoine de cobayes d'abord une dose non mortelle de bacilles typhiques, puis des doses croissantes toutes les huit ou dix heures ; les cobayes arrivent ainsi à supporter une dose 100 fois mortelle de bacilles typhiques au bout de quarante-huit heures.

En injectant de 0,5 c.c. à 0,1 c.c. de sérum très actif, on peut guérir des animaux encore huit heures après qu'ils ont reçu dans le péritoine une dose 2 fois mortelle de bacilles typhiques virulents, dose suffisante pour tuer des animaux, non traités, en vingt heures.

H. Bourges.

Le Gérant : G. Masson.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DES VULVO-VAGINITES CHEZ LES PETITES FILLES ET DU CONDUIT VULVO-VAGINAL A L'ÉTAT SAIN

Par MM. A. VEILLON et J. HALLÉ

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

Les opinions émises sur la nature des vulvo-vaginites de l'enfance sont assez nombreuses. On peut les résumer de la manière suivante : dans un premier groupe, il faut ranger les auteurs qui voient seulement dans les écoulements de la vulve et du vagin de l'enfant une leucorrhée analogue aux flueurs blanches des jeunes filles. D'autres considèrent les vulvo-vaginites comme des inflammations banales, résultant de causes variées, la malpropreté, les oxyures, la masturbation, etc. (Bouchut, Henoch, West).

Des faits de contagion bien observés introduisent dans l'étiologie une nouvelle notion, celle de la virulence. Johann Storsch en 1750, Ramel en 1785, en signalent les premiers cas. Forster en 1860 cite le cas de trois fillettes, prenant un écoulement de leur sœur aînée, qui avait la même affection. Ces trois personnes étaient lavées avec l'éponge qui servait à leur mère. Mais, c'est surtout plus près de nous, Suchard à Lavey, Ollivier à Paris, Dusch à Heidelberg, Pott à Halle, qui

rapportent les faits les plus instructifs et même de véritables épidémies de vulvo-vaginites.

A la notion de contagion vint se joindre la connaissance de l'agent contagieux lui-même qui n'était autre que le gonocoque de Neisser.

E. Fränkel, en 1883, semble avoir fait le premier des examens bactériologiques de vulvo-vaginites. Dans les cas endémiques de l'hôpital de Hambourg, il trouve par l'examen microscopique un organisme identique au gonocoque; mais cet auteur se refuse à admettre la nature blennorrhagique de la vulvo-vaginite, la blennorrhagie impliquant dans son esprit l'idée d'une affection vénérienne.

De nombreuses recherches faites surtout en Allemagne montrèrent bientôt qu'une contagion indirecte pouvait être invoquée dans bien des cas et confirmèrent l'identité du microbe des vulvo-vaginites avec le gonocoque de Neisser. On dut dès lors admettre la nature blennorrhagique de l'affection.

Parmi les auteurs qui se sont occupés de la bactériologie des vulvo-vaginites, les uns se sont contentés d'examens microscopiques du pus, d'autres y ont joint des cultures.

Citons parmi les premiers : Fränkel, Cseri, Israël, Prochownik, Widmark, Lennander, Späth, Steinschneider, Morax, Weill et Barjon, etc.

A côté de ces travaux qui confirment microscopiquement la présence du gonocoque dans le pus des vulvo-vaginites, se trouvent d'autres recherches plus complètes, appuyées sur des cultures.

Vibert et Bordas, en 1891, cherchent surtout à déterminer si un examen bactériologique permet d'affirmer la nature blennorrhagique d'une vulvite; ils veulent juger en médecine légale de la valeur du gonocoque. Le pus des vulvites fut ensemencé sur divers milieux. Se fondant sur leurs propres recherches et sur les résultats assez contradictoires des auteurs qui s'occupaient alors en Allemagne de la culture du gonocoque, Vibert et Bordas concluent « que dans aucun cas l'expert n'est autorisé à affirmer la nature blennorrhagique d'une vulvite, même en se basant sur l'examen bactériologique le plus complet ».

Koplik en 1893 décrit plusieurs espèces d'organismes dans le pus des vulvites, surtout des microcoques, mais n'obtient pas de culture probante de gonocoque.

Berggrün fut plus heureux (1893). Dans dix cas de vulvites blennorrhagiques, en ensemençant le pus sur le milieu de Wertheim et le blanc d'œuf de vanneau (méthode de Winckler), il obtint des cultures positives de gonocoque. A côté de la vulvite blennorrhagique, il décrit une vulvite de cause banale, dont le pus renferme les microbes ordinaires de la suppuration (streptocoque-staphylocoque). Ces vulvites étaient d'origine traumatique, ou succédaient à un eczéma impétigineux. Enfin, à côté de ces deux formes de vulvites, il range sous le nom de vulvite catarrhale, des cas assez dissemblables, où l'examen du pus ne lui a pas permis de trouver un organisme spécifique. Il cite cependant des cas de contagion de cette forme de vulvite. C'est dans cette variété qu'il range les écoulements des fillettes pâles et anémiques.

Nous avons voulu profiter des matériaux que l'hôpital des Enfants-Malades nous présentait pour étudier à nouveau cette question et vérifier les travaux précédents.

Dans une première série nous avons fait seulement l'examen, sur lamelles, de pus recueilli chez des enfants atteintes de vulvo-vaginites. Nous nous contentions d'examiner ces lamelles par une coloration simple, et par la méthode de Gram.

Dans 25 cas sur 27 nous avons pu nous assurer de la présence dans le pus d'un organisme ayant tous les caractères morphologiques et histo-chimiques du gonocoque de Neisser. Dans 2 cas la présence de beaucoup d'autres espèces microbiennes n'autorisait aucune conclusion.

Cette série d'examens microscopiques n'était pas suffisante pour nous donner des notions exactes et certaines sur la nature bactériologique des vulvo-vaginites. *Par la culture systématique sur des milieux variés, nous avons cherché à isoler toutes les espèces microbiennes existant dans le pus, même les plus fragiles, pour pouvoir les identifier et nous rendre compte de leur rôle pathogène.*

Par comparaison nous avons fait exactement de la même

manière l'examen bactériologique d'un certain nombre de vagins d'enfants ne présentant aucun trouble du côté des organes génitaux externes.

Parmi les enfants malades examinées : les unes avaient contracté leur vulvite au dehors, et avaient été amenées à la consultation pour se faire soigner; les autres, en traitement dans les salles pour une affection quelconque, avaient acquis leur écoulement à l'hôpital. Tous les cas ont été examinés également, qu'ils fussent anciens ou récents, vierges de traitement ou au contraire soignés depuis quelque temps.

Cet examen bactériologique complet a porté ainsi sur 21 enfants atteintes d'écoulement vaginal et sur six enfants paraissant saines. Sans donner les observations complètes de ces 21 cas, disons cependant que l'étude clinique et l'aspect des sécrétions permettent de les diviser en plusieurs groupes.

Dans un premier groupe on peut ranger les écoulements, généralement très légers, qu'on observe chez les enfants malpropres ou atteintes d'affections cutanées (impétigo, phthiriase, eczéma, etc.).

Chez elles, on peut trouver, au niveau des plis génito-cruraux, sur les côtés du capuchon du clitoris, et derrière la commissure inférieure de la vulve, une certaine quantité de smegma blanchâtre, délayé dans une petite quantité de sérosité louche. En entr'ouvrant les grandes lèvres, on ne voit sourdre aucun liquide de l'orifice vaginal, même si l'enfant fait effort comme pour aller à la selle. Ces suintements légers disparaissent habituellement après les premiers soins de propreté et n'empèsent pas le linge.

Dans un second groupe qui comprend la majorité des cas, il faut ranger les vulvites à écoulement purulent vrai. Sur le linge de l'enfant, on trouve des taches vertes, de pus épais, empesant le tissu. Sur les grandes lèvres, autour du clitoris, on observe une certaine quantité de pus verdâtre. Quand l'écoulement est abondant, le pus en séchant forme sur les grandes lèvres, les plis génito-cruraux et la peau de l'aine des croûtes épaisses, assez adhérentes. Si on écarte les grandes lèvres, on trouve un peu de pus au niveau du méat urinaire, de la rougeur de l'orifice uréthral et en abaissant le repli

falciforme qui cache l'orifice vaginal, on trouve l'hymen rouge et enflammé. Parfois une goutte de pus fait saillie à l'orifice vaginal. D'autres fois il suffit de dire à l'enfant de faire effort comme pour aller à la selle pour voir sourdre un peu de pus. Ce pus vert, épais, gluant, est identique comme aspect à celui d'une uréthrite en pleine activité.

Le plus souvent les enfants ne se plaignent pas de leur écoulement et elles ne souffrent pas en urinant. Caractère important, cet écoulement est durable et ne cède pas aux soins de propreté.

Quels que soient les cas observés, nous avons toujours suivi le même procédé d'investigation.

Le pus était recueilli au moyen de pipettes stérilisées, en cherchant à prendre l'exsudat aussi profondément que possible dans le vagin, pour éviter les impuretés qui peuvent envahir la surface des lèvres de la vulve. Ce pus, transporté au laboratoire servait aux examens microscopiques, aux ensemencements, et aux inoculations.

Examen microscopique. — Pour l'examen microscopique, le pus était étalé en couche mince sur lamelle, desséché et fixé par les moyens usuels : chaleur, alcool ou sublimé en solution saturée.

Les colorations ont été faites par le violet de gentiane en solution hydro-alcoolique, par le bleu de Löffler, et par la méthode de Gram.

On constate alors que l'écoulement des malades du premier groupe (enfants malpropres, leucorrhée) est constitué par un exsudat, mucoïde, contenant des cellules épithéliales et des leucocytes en nombre variable. Les micro-organismes, toujours très divers (cocci, bacilles de différentes tailles), sont quelquefois très rares, mais dans certains cas tellement nombreux qu'ils forment la majeure partie des éléments figurés.

Il n'en est pas de même pour les malades du deuxième groupe (vulvo-vaginites vraies), où les faits observés sont bien plus constants.

En effet, dans ces cas le pus est formé d'un exsudat conte-

nant un grand nombre de leucocytes, surtout des leucocytes polynucléaires dont les noyaux se colorent parfaitement, et quelques cellules épithéliales du vagin d'aspect variable.

Contrairement à ce qu'on pourrait supposer, cet exsudat est peu riche en microbes ; nous parlons, bien entendu, du pus recueilli aussi profondément que possible, car quelquefois il n'en est pas de même du pus recueilli sur la vulve proprement dite. Ces micro-organismes étaient, les uns en dehors des cellules, les autres à l'intérieur des globules du pus, ces derniers en plus grand nombre.

Les formes de beaucoup les plus abondantes sont des cocci arrondis ou ovoïdes, dont le diamètre longitudinal varie entre 0,8 μ et 1 μ, et le diamètre transversal 0,6 μ et 0,8 μ. Souvent ils sont accolés deux par deux, sous forme de diplocoques. La plupart de ces microcoques ovalaires ont l'air d'être séparés en deux par une ligne très fine, c'est la forme bien connue qu'on compare habituellement aux grains de café.

Le plus grand nombre de ces microcoques forme de petits amas intra-cellulaires.

Colorés facilement par le violet de gentiane, le bleu de Löffler, ils se décolorent par la méthode de Gram. C'est le tableau classique du pus blennorrhagique. Souvent cependant ces formes gonococciques étaient très rares, il fallait les chercher, et même parfois nous n'avons pu en trouver de suffisamment nettes.

Enfin, dans quelques cas, dans certains points de préparations, on voyait d'autres formes microbiennes, quelques coccobacilles rappelant de loin la forme du gonocoque, quelques bactéries, des microcoques de tailles diverses, la plupart se colorant par la méthode de Gram.

Ainsi l'examen microscopique permet de constater dans le pus la présence d'un microcoque répondant morphologiquement au gonocoque, et parfois la coexistence de quelques autres micro-organismes.

Certainement, pour un œil exercé, dans beaucoup de cas il était presque facile de reconnaître le gonocoque ; mais dans d'autres, cet examen microscopique était tout à fait

insuffisant à cause du peu de netteté des formes rappelant le gonocoque, et la multiplicité des organismes (vulvites datant de plusieurs mois). Dans ces cas, il était nécessaire d'avoir recours à des preuves plus convaincantes.

CULTURE. — Ces preuves ont été fournies par la culture. Nous avons toujours ensemencé sur un grand nombre de milieux différents, pour nous mettre dans des conditions capables de révéler non seulement le gonocoque, mais encore d'autres organismes s'il y en avait.

Ces milieux ont été la gélose[1] au bouillon ordinaire peptonisé, le sérum de bœuf solidifié, la gélatine, de la gélose sur la surface de laquelle on avait répandu quelques gouttes de sang humain, la gélose sérum de Wertheim au sérum de sang de lapin, au sérum de sang de bœuf, et enfin la gélose mélangée avec un tiers de liquide d'ascite de l'homme. Dans quelques cas enfin, nous avons fait des cultures dans des conditions anaérobies.

L'expérience nous a montré que, pour l'isolement, la gélatine ne donnait aucun bon résultat, et que le meilleur moyen était d'employer concurremment la gélose ordinaire, la gélose mélangée au liquide d'ascite, et le sérum de bœuf solidifié.

Les ensemencements étaient faits avec une gouttelette de pus, soit en plaques dans des boîtes de Petri, soit en stries, soit enfin par le procédé que l'un de nous a employé pour isoler les microbes des angines[2].

Les boîtes de Petri sont incommodes; la dessiccation s'y fait trop rapidement, les colonies dans l'épaisseur de la gélose ne se différencient pas assez facilement. Ce qui nous a le mieux réussi est, comme nous le disions, l'ensemencement, en surface, sur les milieux, contenus dans des tubes assez larges, après dissociation préalable dans le liquide exsudé au fond du tube. On étale ainsi avec soin le pus sur le milieu nutritif, et on a de véritables plaques en surface. Les colonies sont en milieu humide, à l'abri des impuretés,

1. Notre gélose est à 1 1/2 p. 100, de sorte que la surface en est très humide, et qu'il reste toujours un peu d'eau au fond du tube.
2. VEILLON, Thèse pour le doctorat, 1894.

et peuvent être facilement différenciées par leur aspect microscopique et macroscopique.

Il faut avoir soin, pour chaque milieu employé, de faire plusieurs tubes avec des quantités inégales de pus, de faire des dilutions de plus en plus étendues. Toutes les cultures ont été faites à la température de l'étuve.

Après vingt-quatre heures, quarante-huit heures, etc., nous prenions le signalement des colonies développées et par des réensemencements successifs, nous obtenions des cultures pures d'organismes qu'il était alors facile d'identifier. La pluralité des milieux employés nous mettait dans les meilleures conditions pour obtenir tous les microbes existants dans chaque cas.

Ces microbes, nous les décrirons successivement et nous ferons ensuite un tableau pour montrer leur fréquence relative dans les vulvo-vaginites.

1° *Microcoque identique au gonocoque.* — C'est l'organisme que nous avons obtenu communément sur les tubes de gélose-ascite. Déjà après vingt-quatre heures de séjour à 37°, on voit de petits points blancs, transparents, humides, d'aspect muqueux, ressemblant parfois aux gouttelettes du pus qu'on a déposé à la surface. Les jours suivants, ces colonies grossissent, s'étalent mais restent plates, translucides. Lorsqu'on veut les prendre avec l'aiguille de platine, on constate qu'elles sont gluantes et filantes, mucoïdes[1], elles végètent par la périphérie dont les bords sont limités, quelquefois finement dentelés; le centre se dessèche et devient moins transparent. Elles sont peu adhérentes à la gélose et une goutte d'eau les enlève assez facilement. Lorsque l'ensemencement est discret et les colonies bien séparées, elles peuvent acquérir plusieurs millimètres de diamètre; lorsqu'elles sont très près les unes des autres elles forment de petits points parfois confluents. Les colonies quelquefois ne poussent pas toutes en même temps et on voit de toutes petites colonies apparaître un jour ou deux après les autres, ces dernières ayant déjà un certain volume.

1. Certains de ces caractères les font ressembler, bien que de loin, aux colonies jeunes du bacille de la morve sur gélose.

Sur plaque de gélose-sérum (procédé de Wertheim) ou sur plaque de gélose-ascite, ce microcoque donne au bout de vingt-quatre heures de fines colonies qui apparaissent comme de petits points blanc gris. Examinées à un faible grossissement, ces colonies forment de petites taches finement granuleuses, jaunâtres, à bords légèrement ondulés, très fins; le lendemain elles sont plus grosses, d'un brun jaunâtre, arrondies ou plus souvent ovales, lenticulaires ou irrégulières. Lorsque la colonie arrive à la surface de la gélose, elle devient tout à fait caractéristique. A l'œil nu, on voit une couche très fine, très transparente. A un faible grossissement on constate, au centre de la colonie, un point brun jaunâtre, plus opaque, qui n'est autre chose que la partie de la colonie située dans l'épaisseur de la gélose; tout autour on voit un nuage léger, très transparent, incolore, très mince et finement granuleux, les bords sont tellement translucides qu'il est difficile de les délimiter. La partie profonde ne progresse pas, mais la colonie à la surface peut atteindre 1 à 2 millimètres de diamètre.

Ensemencé à la surface de tubes de gélose-ascite, ce coccus donne le long des stries de petites colonies plus ou moins confluentes qui ont les caractères identiques aux colonies en surface décrites plus haut. Les cultures végètent par la périphérie et peuvent atteindre plusieurs millimètres quand le milieu est favorable.

Ce microcoque pousse facilement dans le bouillon ordinaire additionné d'un tiers de sérum d'ascite. Il trouble légèrement le milieu, forme une mince pellicule à la surface et un dépôt floconneux au fond des tubes.

Nous n'avons pas pu obtenir de culture appréciable dans le bouillon simple ordinaire, ni sur pomme de terre, ni sur gélose ordinaire, ni sur gélose à l'urine. Sur gélose ordinaire récemment faite, très humide, contenant encore de l'eau au fond du tube, on peut quelquefois obtenir une première culture maigre après ensemencement de pus, mais on ne peut que rarement faire des cultures successives sur ce milieu.

Les cultures ne se font qu'à l'étuve à 35°-38°, par conséquent on ne peut faire de culture sur gélatine solide. Nous

avons fait des cultures à 37° dans un mélange de gélatine et de liquide d'ascite ; ce microcoque y pousse comme dans le mélange de bouillon et de sérum. Si après un séjour de quarante-huit heures et plus à l'étuve, on retire ces cultures sur gélatine, on voit le milieu, qui était liquide, faire prise en se refroidissant ; le gonocoque n'avait donc pas liquéfié la gélatine.

Les cultures meurent assez facilement et on doit les réensemencer tous les huit jours.

Dans les milieux rigoureusement privés d'oxygène, ce microbe ne se développe pas ; nous avons essayé sur gélose-ascite et sur bouillon-ascite des cultures anaérobies, jamais nous n'avons vu de développement appréciable. Il est facile de se rendre compte de ce besoin d'oxygène par une expérience très simple. Dans des tubes contenant de la gélose-ascite en couche profonde, 10 centimètres de hauteur, on ensemence pendant que le milieu est liquide un peu de ce microcoque. On fait prendre rapidement la gélose par l'eau froide et on met à l'étuve. On voit que la culture se fait exclusivement à la surface et à 1 millimètre au plus de profondeur dans l'épaisseur du milieu. Toutes les parties profondes restent stériles.

La morphologie du gonocoque en culture est analogue à celle qu'il présente dans le pus, cependant il y a quelques différences. Qu'il soit en coccus isolé ou en diplocoque, il a ce caractère d'être irrégulier comme grosseur et comme forme. En effet, dans la même préparation on trouve des éléments plus petits que les cocci observés dans le pus et tout à côté des éléments beaucoup plus gros. D'autre part, si on les examine à un fort grossissement, on voit que beaucoup de ces microcoques ne sont pas parfaitement ronds, ils ressemblent plutôt à de petits cubes à angles arrondis, beaucoup, surtout les gros, sont en voie de division. Placés les uns à côté des autres, ils ne paraissent pas se toucher ; ils ne sont ni en grappes comme les staphylocoques ni en chaînettes comme les streptocoques.

Ils se colorent facilement par les couleurs d'aniline avec les procédés ordinaires. Ils ne se colorent pas par la méthode de Gram.

Les cultures de cet organisme ont été inoculées à différents animaux, à doses assez considérables, sans effet pathogène appréciable. Une forte dose inoculée dans le péritoine d'une souris a causé une fois la mort avec péritonite ; on retrouvait dans l'exsudat le microcoque à l'intérieur des leucocytes et des cellules endothéliales.

En résumé, ce microcoque possède tous les caractères attribués au gonocoque. Maintes fois nous avons comparé les cultures du gonocoque retiré des vulvites aux cultures que nous obtenions avec le pus des blennorrhagies uréthrales typiques, d'ophthalmies purulentes, et d'une blennorrhagie chez la femme, et nous avons toujours constaté l'identité des deux organismes. Nous n'hésitons donc pas à identifier ce microcoque des vulvites au gonocoque de Neisser.

Bacille pseudo-diphtérique commun. — Cet organisme a été obtenu sur les tubes de gélose ordinaire, de gélose ascite et surtout sur les tubes de sérum de bœuf.

Sur la surface du sérum, après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve, les colonies apparaissent comme de petits points blancs, opaques; elles sont surélevées, assez adhérentes à la gélose et simulent absolument les colonies de bacilles diphtériques provenant de l'ensemencement direct d'une angine. Cependant, au bout de quarante-huit heures, les colonies de ce pseudo-diphtérique se distinguent de ces dernières en ce qu'elles restent plus aplaties, plus sèches, plus adhérentes au milieu, moins opaques.

Sur gélose-ascite, ce bacille donne des colonies blanches assez épaisses et opaques, poussant rapidement. Il se développe aussi de même sur gélose ordinaire.

Il pousse rapidement dans le bouillon alcalin ou même légèrement acide, il le trouble les premiers jours et forme ensuite un dépôt blanc, épais, au fond du tube, dépôt plus lié, presque glaireux, moins sablonneux que celui formé par le bacille de Lœffler. Il y a aussi parfois un dépôt sur les parois du tube et un léger voile à la surface.

Sur pomme de terre à 37° il donne un enduit blanchâtre peu épais, sec, à bord sinueux; après plusieurs jours la culture devient gris sale.

Sur gélatine, il donne, en strie, un enduit blanc, épais, opaque ; en piqûre, le long du trait d'ensemencement, on voit se développer de petites masses rondes, blanches, opaques, plus ou moins confluentes. Le milieu n'est pas liquéfié.

C'est un bacille de taille assez variable rappelant les formes courtes du bacille de la diphtérie. Les bouts sont arrondis, parfois renflés. Il est immobile. Il se colore par les couleurs d'aniline et par la méthode de Gram.

Il se développe aussi bien à l'abri de l'oxygène qu'à l'air libre. Il ne fait fermenter ni la maltose ni la lactose, mais il attaque la glycose.

Les inoculations à la souris, au cobaye, au lapin, faites à maintes reprises, à doses variables et dans des conditions différentes ont montré que ce microbe n'avait aucun pouvoir pathogène pour ces animaux.

Bacille pseudo-diphtérique en massue (*bacille en massue de Weeks*). — Ce bacille poussait, comme le précédent, sur les tubes de gélose, de gélose-ascite et surtout de sérum.

Sur la surface du sérum de bœuf, il donne au bout de vingt-quatre heures des colonies blanches semblables à celles du bacille précédent et qui, elles aussi, simulent les colonies du bacille diphtérique ; les jours suivants, elles s'en différencient par une plus grande sécheresse, elles restent plus minces, deviennent cassantes, à bords légèrement sinueux.

Sur gélose-ascite, on obtient, après vingt-quatre heures, de petites colonies blanches, beaucoup moins épaisses que celles du pseudo-diphtérique précédent, elles se développent plus lentement et sont toujours moins opaques.

Sur gélose ordinaire, les colonies sont bien différentes. D'abord identiques à celles du streptocoque pyogène, elles sont très fines et transparentes. Elles poussent lentement et deviennent ensuite grisâtres, très sèches, fendillées ; les bords sont alors très dentelés, presque dendritiques.

Sur gélatine à 20° il ne pousse pas, à 24° on obtient très lentement de petits points blancs à peine visibles et qui restent extrêmement petits.

Il ne trouble pas le bouillon, mais donne un fin précipité poussiéreux, peu abondant, qui tombe au fond du tube.

On ne voit pas de développement appréciable sur pommes de terre.

Au microscope, on constate un bacille immobile, de taille variable, analogue au bacille pseudo-diphtérique, mais présentant, d'une façon à peu près constante, une extrémité renflée en massue. Dans la même colonie, les bacilles sont très inégaux, on voit souvent des bacilles en !.

Il se colore par toutes les couleurs ordinaires et par la méthode de Gram.

Il est exclusivement aérobie et ne fait fermenter ni la maltose, ni la lactose, ni la glycose.

Il n'est pathogène ni pour la souris, ni pour le cobaye ni pour le lapin.

Ce bacille est identique au bacille en massue que Weeks[1] a trouvé sur la conjonctive saine et malade, bacille que Morax[2] a retrouvé et parfaitement décrit.

Nous avons appelé ces deux bacilles « pseudo-diphtériques » parce que, lorsqu'on ensemence du pus de la vulve sur sérum on obtient, en vingt-quatre heures, par le développement de leurs colonies un aspect tout à fait semblable à celui qu'on voit sur les tubes de sérum ensemencés avec l'exsudat d'une angine. Un examen plus sérieux permet de voir que non seulement ils sont différents l'un de l'autre, mais qu'aussi ils ne peuvent être confondus avec le bacille diphtérique.

Ce n'est donc que par quelques caractères assez grossiers qu'ils se ressemblent entre eux et ressemblent au bacille de la diphtérie. Cependant l'existence fréquente de ces bacilles sur la vulve et la conjonctive est très importante à connaître pour éviter un diagnostic erroné de diphtérie[3].

1. Weeks, *Archiv of Ophthalmology*, vol. XV, 1886.

2. Morax, Thèse pour le doctorat. Paris, 1894. M. Morax nous a donné des cultures provenant de la conjonctive et nous avons pu constater l'identité avec les nôtres.

3. Depuis qu'on fait couramment le diagnostic bactériologique de la diphtérie nous croyons qu'on confond souvent entre eux bon nombre de bacilles qui n'ont que ce caractère commun de rester colorés par la méthode de Gram et de donner des colonies blanches sur sérum en vingt-quatre heures de séjour à l'étuve. Nous croyons que ces bacilles sont au moins au nombre de quatre ; ce sont :

1° Le bacille diphtérique ;

2° Le bacille pseudo-diphtérique vrai (Löffler, Roux et Yersin), ce bacille, beaucoup plus rare qu'on ne le croit, quand on ne le confond pas avec les deux

Streptocoque. — Il a été isolé sur les tubes de gélose ordinaire ou de gélose ascite où il donne de petites colonies blanchâtres peu épaisses, transparentes, légèrement bleutées; elles restent plus petites et moins épaisses que celles du streptocoque de l'érysipèle.

Dans le bouillon, il pousse facilement en le troublant peu ou pas et en donnant un dépôt floconneux.

Sur gélatine à 20° nous n'avons pas eu de culture.

Sur pommes de terre, on obtient un développement lent (8 à 10 jours au minimum), les colonies y sont très petites, d'un blanc crémeux et très discrètes.

Il faut avoir soin d'ensemencer abondamment et de tenir le tube bouché avec un capuchon de caoutchouc pour éviter la dessiccation du milieu.

Ce streptocoque forme des chaînettes plus ou moins longues, mais il est caractérisé par l'inégalité de ses grains qui sont les uns très petits et les autres plus gros que ceux du streptocoque pyogène. Souvent les grains en sont ovoïdes, ce qui est fréquent dans les cultures sur pommes de terre. On voit aussi souvent dans les cultures des formes involutives géantes.

Il se colore facilement par les méthodes ordinaires et reste coloré par la méthode de Gram.

Il n'a donné aucune lésion appréciable à la souris, au lapin ou au cobaye, bien que nous ayons inoculé de nombreux animaux avec des doses très variées.

Ce streptocoque paraît identique au streptocoque de la salive que l'un de nous a décrit et trouvé dans la bouche de personnes saines ou atteintes d'angine [1].

Staphylocoque blanc. — Ce staphylocoque est un gros microcoque qui pousse abondamment sur gélose en donnant une couche épaisse, blanche. Il pousse sur gélatine qu'il liquéfie très lentement et très imparfaitement.

Il se colore par la méthode de Gram.

suivants, est en tout semblable au diphtérique et ne s'en distingue que par son manque de virulence;

3° Le bacille pseudo-diphtérique commun que nous décrivons plus haut;

4° Le bacille en massue de Weeks.

1. VEILLON, Thèse pour le doctorat, 1894.

Il n'est pas pathogène.

C'est le staphylococcus albus epidermitis liquefaciens.

VULVES SAINES. — Nous avons employé la même technique dans les recherches bactériologiques pratiquées dans sept cas de vulves saines.

Le produit recueilli dans ces cas n'était point du pus, mais un peu d'exsudat blanchâtre assez épais, ressemblant à du smegma délayé dans un peu de liquide. Histologiquement, on constate des cellules épithéliales et des organismes très divers, parfois quelques leucocytes. Dans aucun cas nous n'avons vu d'organismes rappelant, par leur forme et leurs caractères de coloration, le gonocoque.

Par les cultures nous avons isolé par ordre de fréquence[1] :

Le bacille pseudo-diphtérique en massue de Weeks ;

Le bacille pseudo-diphtérique commun;

Le streptocoque décrit plus haut;

Le staphylococcus epidermitis albus (rare);

Le coli-bacille (deux cas et rare).

Ces microbes sont ceux que nous décrivons plus haut, accompagnant le gonocoque dans les vulves malades. Nous devons faire remarquer qu'ils ne sont pas spéciaux à la muqueuse vaginale; on les trouve fréquemment sur les autres muqueuses (conjonctivale, pituitaire, buccale) et sur la peau.

RÉSULTATS OBTENUS. — Si nous cherchons à résumer les résultats obtenus, nous voyons que sur 27 vulvites examinées seulement au microscope, nous avons trouvé 25 fois un microcoque ayant tous les caractères histologiques du gonocoque.

Sur 21 cas de vulvites soumises à un examen bactériolo-

1. D'une façon générale nous n'avons guère recherché que les microbes aérobies cependant dans un cas de vulvite aiguë, les cultures à l'abri de l'air sont restées stériles (dans ce cas le gonocoque était à l'état de pureté). Dans des vulves saines nous avons au contraire pu isoler deux microbes anaérobies : un bacille et un microcoque. Ces cultures étaient faites dans la gélose sucrée en tubes profonds. Le microcoque isolé en culture pure était rigoureusement anaérobie et répandait une odeur fétide. Il se colorait par la méthode de Gram et donnait des abcès au cobaye.

gique complet, nous avons trouvé 17 fois le gonocoque, isolable par la culture, dont 5 fois à l'état de pureté, et 12 fois associé aux microbes normaux du vagin qui sont, par ordre de fréquence :

Pseudo-diphtérique commun;
Pseudo-diphtérique en massue de Weeks;
Streptocoque non pathogène;
Staphylococcus epidermitis albus.

Dans les quatre cas de vulvites où il n'y avait pas de gonocoque, nous avons trouvé :

1er cas. (Enfant atteinte de rougeole, très malpropre.)
A. Streptocoque pyogène;
B. Streptocoque non pathogène décrit plus haut;
C. Coli-bacille (quelques colonies).

2e cas. (Enfant atteinte d'écoulement muqueux intermittent.
A. Pseudo-diphtérique commun;
B. Pseudo-diphtérique en massue;
C. Streptocoque non pathogène;
D. Staphylococcus epidermitis albus.

3e cas. (Enfant âgée de 3 jours présentant une desquamation épithéliale du vagin[1].)
A. Coli-bacille à l'état de pureté.

4e cas. (Enfant tuberculeuse atteinte de leucorrhée très légère, malpropre.)
A. Bacille pseudo-diphtérique en massue;
B. Staphylococcus epidermitis albus.

Dans les 17 cas où nous avons trouvé le gonocoque seul ou associé, il s'agissait 13 fois de vulvites avec écoulement purulent typique et 4 fois d'écoulements très faibles à peine purulents ne s'accompagnant pas de lésions inflammatoires.

En résumé, nous voyons que le gonocoque de Neisser est l'agent habituel des vulvo-vaginites des petites filles, et que les rares écoulements où il n'y a pas de gonocoque, relèvent de causes banales ou indéterminées et ne contiennent pas de microbes spécifiques; les organismes observés dans ces cas étant ceux qu'on trouve dans le conduit vulvo-vaginal sain.

1. Au sujet de cette desquamation, voir le mémoire d'Epstein.

CONCLUSIONS

Le plus grand nombre des vulvo-vaginites des petites filles est de nature blennorrhagique, comme le prouve, d'une façon indiscutable la présence du gonocoque dans le pus. Cette affection expose donc l'enfant aux complications habituelles de la blennorrhagie et nécessite des mesures prophylactiques.

Dans les vulvo-vuginites très aiguës, le gonocoque est le plus souvent à l'état de pureté; dans d'autres cas il est associé aux microbes normaux du vagin.

Le vagin de l'enfant à l'état normal ne contient que des microbes non pathogènes; jamais on n'y trouve le gonocoque.

Il est utile de faire l'examen bactériologique d'une vulvo-vaginite, car certains écoulements très faibles et n'attirant pas l'attention peuvent être cependant de nature blennorrhagique.

Dans la plupart des cas, l'examen microscopique seul est suffisant, mais dans les cas douteux ou négatifs il faut avoir recours à la culture qui, plus sensible et plus démonstrative, permet de caractériser nettement le gonocoque.

La présence dans le vagin, à l'état normal ou pathologique, de microbes pouvant être confondus avec le bacille de Lœffler doit mettre en garde contre un diagnostic trop hâtif de diphtérie vulvaire.

La présence dûment constatée du gonocoque dans une vulvite n'implique nullement une origine vénérienne, le contage pouvant se faire indirectement.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

BERGGRUN. — *Archiv für Kinderheilkunde.* Bd XV, 1893.

COMBY. — *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1891.

CAHEN BRACH. — *Jahrb. fur Kinder.*, 1892, XXXIV.

DUSCH. — *Uber die infec. Kolpitis Klein. Mädchen.* — *Deutsche med. Woch.*, 1888, n° 41.

EPSTEIN. — *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1891.

E. FRANKEL. — *Virchows Archiv.* Bd XCIX, 1885.

KOPLIK. — *Urogenital blennorrhœa in children.* — *Journal of cutan. and genito-urinary diseases*, juin-juillet 1893.

LENNANDER. — *Hyg.* Bd XLI.
MORAX. — *Progrès médical*, 1892, n° 43.
POTT. — *Hall. Congress Gynecologie. Centralblatt für Gynec.*, 1888, n° 26.
SPŒTH. — *Münch med. Wochen.*, mai 1888.
STEINSCHNEIDER. — *Verhandl. d. 4 Congr. d. dermat. ges. in Prag. Wien*, 1890.
SKUTSCH. — *Uber vulvo-vaginitis gonorrhoica bei Kl. Mad.* Inaug. Diss. Iena, 1891.
SUCHARD. — *Revue Suisse Romande*, VII, 675, nov. 1887.
VIBERT et BORDAS. — *Médecine moderne*, 1891-1892.
WIDMARK. — *Arch. für Kinderhlk.* Bd VII.
WEILL et BARJON. — *Archiv. de méd. expérimentale*, 1895.

OBSERVATIONS

Jeanne B..., 33 mois, sort de l'hôpital Trousseau, entrée aux Enfants-Malades pour la grippe et une vulvite datant de plusieurs semaines.
Ex. microscopique. — Gonocoque.
Cultures. — Gonocoque pur.

Blanche C..., 11 ans. Entrée dans le service de la scarlatine aux Enfants-Malades, convalescente d'une diphtérie grave compliquée de scarlatine, soignée au pavillon Trousseau.

A son entrée dans le service, nous constatons une vulvo-vaginite intense, prise au pavillon Trousseau.
Ex. microscopique. — Gonocoque paraissant à l'état de pureté.
Cultures. — 1er *examen.* — Gonocoque pur.
2e *examen* (trois jours après le premier). — Gonocoque en abondance, staphylococcus epidermitis albus, quelques colonies; streptocoque non pathogène, quelques colonies.

Augustine A..., 8 ans. Soignée pour une angine au pavillon Trousseau; 8 jours après la sortie de l'hôpital, début d'une vulvite. La mère la ramène aux Enfants-Malades la semaine suivante.
Ex. microscopique. — Gonocoque.
Cultures. — 1er *examen.* — Gonocoque en abondance, staphylococcus epidermitis albus (quelques colonies).
2e *examen.* — Gonocoque pur.

Marie G..., 3 ans. Soignée également au pavillon Trousseau. La mère constate un écoulement à la sortie de l'enfant, et la ramène quelques jours après à l'hôpital.
Ex. microscopique. — Gonocoque paraissant pur.
Cultures. — Gonocoque pur.

Gabrielle Ch..., 4 ans. Enfant très sale, entrée pour une conjonctivite muco-purulente légère. On découvre une vulvite à l'arrivée.

La conjonctivite guérit en deux jours, par des lavages et instillation de collyre au sulfate de zinc.

La vulvite, traitée par les injections vaginales, au permanganate de potasse à 1/1000 avait à peu près complètement disparu au bout de 10 jours.

Examen de l'œil. — Pas de microbe sur plusieurs lamelles.

Cultures. — Bacille pseudo-diphtérique commun. Streptocoque.

Examen de la vulve.

Ex. microscopique. — Leucocytes, organismes variés, gonocoques probables, assez abondants.

Cultures. — Gonocoque.

Pseudo-diphtérique commun.

Berthe A..., 2 ans. Vulvite datant d'un mois, écoulement blanchâtre et peu abondant, nullement typique des vulvites à gonocoques.

Ex. microscopique. — Gonocoque et autres espèces.

Cultures. — Gonocoque.

Bacilles pseudo-diphtériques (non identifiés).

Marie B..., 8 ans. Pas de renseignement. Vulvite légère, écoulement plutôt séreux.

Ex. microscopique. — Gonocoques peu abondants et quelques autres espèces.

Cultures. — Gonocoques. Pseudo-diphtérique commun.

Flore M..., 4 ans. Soignée au pavillon Trousseau pour une angine. 10 jours après sa sortie de l'hôpital, la mère la ramène parce qu'elle a un écoulement vaginal. Vulvite très intense.

Ex. microscopique. — Gonocoques paraissant purs.

Cultures. — Gonocoque pur.

Léa P..., 2 ans. Entrée pour une bronchite légère et une vulvite. L'enfant, en garde la semaine chez sa grand'mère, couche le samedi dans le lit de ses parents. Les père et mère n'ont pas été examinés. Ils n'auraient, paraît-il, aucune affection contagieuse.

Ex. microscopique. — Gonocoques.

Cultures. — Gonocoque.

Pseudo-diphtérique commun; pseudo-diphtérique en massue de Weeks.

Louise D..., 7 ans et demi. La vulvite date de trois semaines. On ne peut retrouver comment le contage a pu se faire. Depuis plusieurs jours, ophtalmie purulente, qui détermine l'entrée à l'hôpital.

Examen de l'œil.

Ex. microscopique. — Gonocoque.

Cultures. — Gonocoque. Les autres espèces microbiennes n'ont pas été identifiées.

Examen de la vulve.

Examen microscopique. — Gonocoque qui paraît être à l'état de pureté.

Cultures. — Gonocoque en grande abondance.

Streptocoque non pathogène.

Bacille en massue de Weeks.

Un tout petit bacille, ne se colorant pas par le Gram, et indéterminé.

Odette D..., 3 ans. Enfant en traitement depuis trois semaines à l'hôpital pour une vulvite, soignée par des lavages intra-vaginaux au permanganate de potasse.

Examen microscopique. — Gonocoques peu abondants.

Cultures. — Gonocoque.

Bacille en massue de Weeks (quelques colonies).

Louise P..., 10 mois. Enfant rachitique, mal tenue. Mère dans la plus grande misère. La mère et l'enfant entrent à la crèche de la Charité. Il existe un très léger écoulement vaginal chez l'enfant. Cet écoulement date de trois mois, il serait survenu à la suite d'une rougeole. Jamais il n'aurait été plus abondant qu'aujourd'hui; il n'a jamais été soigné. La mère avait un écoulement vaginal il y a quatre mois. Cette vaginite de la mère a disparu actuellement.

L'écoulement de l'enfant, très léger, est plus muqueux que purulent.

Examen microscopique. — On constate sur lamelles par ordre de fréquence un diplocoque ressemblant au gonocoque, une bactérie et un gros coccus qui se colorent par le Gram.

Cultures. — Gonocoque très abondant.

Bacille en massue de Weeks.

Bacille pseudo-diphtérique commun.

Ces deux organismes forment 30 ou 40 colonies.

Colibacille (deux colonies).

Marcelle F..., 2 ans. Enfant venant d'avoir la rougeole. Depuis un mois, écoulement vaginal léger, intermittent, ne tachant presque pas le linge.

Examen microscopique. — Mucus. Peu de leucocytes. Organismes très abondants, très variables. Gonocoques impossibles à distinguer nettement sur lamelles des autres espèces.

Cultures. — Gonocoque.

Bacille pseudo-diphtérique commun.

Streptocoque non pathogène.

Fernande C..., 6 ans. Entre aux Enfants-Malades pour une vulvite, contracte la rougeole. Soignée pendant plus d'un mois pour sa vulvite quand nous l'examinons. L'écoulement est peu abondant.

Examen microscopique. — Gonocoques; autres espèces microbiennes se colorant par la méthode de Gram.

Cultures. — Gonocoque.

Bacille pseudo-diphtérique commun.

Streptocoque non pathogène.

Bacille en massue de Weeks.

Un bacille, gardant le Gram, en zooglée, assez fragile (non identifié), poussant surtout sur les milieux contenant du sérum.

Augusta T..., 3 ans. Enfant bien tenue; parents soigneux. La mère l'amène parce que, depuis trois jours, la fillette perd du pus par le vagin. La mère a une métrite hémorrhagique depuis ses dernières couches.

Examen microscopique. — Gonocoque paraissant pur.

Cultures. — Gonocoque presque pur.

Bacilles en massue de Weeks (quelques colonies).

Joséphine D..., 8 ans. Vulvite datant de deux mois, soignée par des lavages extérieurs à l'eau de feuilles de noyer.

L'enfant a une vulvite intense. La petite sœur de la malade, qui partage son lit, n'a pas été contagionnée. La mère a subi l'hystérectomie vaginale, il y a un an, ce qui n'empêche pas un léger suintement vaginal.

1er *Examen.* — *Examen microscopique.* — Peu de leucocytes, surtout du mucus et des cellules épithéliales. Gonocoques surtout extra-cellulaires, quelques cocci colorés par méthode de Gram.

Cultures. — Gonocoque à l'état de pureté.

Pas de colonies en milieu anaérobie.

2e *Examen* (trois semaines après).

Cultures. — Gonocoque à l'état de pureté. (L'enfant était soignée par la mère avec des lavages vaginaux.)

Augusta I..., 3 ans. Vulvite abondante datant de trois semaines.

Examen microscopique. — Gonocoque.

Cultures. — Gonocoque à l'état de pureté.

Marie M..., 10 ans. Entrée aux Enfants-Malades pour tuberculose pulmonaire, enfant malpropre, léger écoulement vulvaire, ne tachant pas le linge. Pas de rougeur du vagin, ni de la vulve. Les parents n'ont pas signalé cet écoulement, qui est peu abondant et blanchâtre.

Examen microscopique. — Sur lamelles, on trouve quelques cellules épithéliales, quelques rares leucocytes. L'écoulement est formé presque exclusivement par des bactéries, assez dissemblables, colorées par la méthode de Gram, et quelques cocci colorés également.

Cultures. — Bacilles en massue de Weeks en grande abondance.

Staphylococcus epidermitis albus (quelques colonies).

Marie F..., 9 ans. Vulvite légère, de date indéterminée.

Examen microscopique. — Écoulement surtout muqueux et épithélial. Peu de leucocytes. Peu d'organismes sur lamelles; quelques bactéries

et diplocoques colorés par la méthode de Gram. Un groupe de diplocoques intra-cellulaires rappelle le gonocoque.

Cultures. — On ne peut isoler que le coli-bacille qui formait seulement quelques colonies.

Laure S..., 11 ans. Enfant de la ville. Écoulement datant de deux mois intermittent, revenant surtout le matin. Une enquête minutieuse ne permet pas de retrouver le mode de contage. L'enfant va en pension. Cette fillette approche de la puberté. L'écoulement a un caractere très spécial. C'est un pus très épais, filant, adhérent au verre comme un crachat de phtisique, presque impossible à étaler sur lamelles.

Ex. microscopique. — Mucus très abondant, cellules épithéliales, rares leucocytes. Microbes abondants et très variés; pas de gonocoque typique.

Cultures. — Les ensemencements faits à trois reprises permettent d'isoler :

Staphylococcus epidermitis albus.

Bacille en massue de Weeks.

Bacille pseudo-diphtérique commun.

Streptocoque non pathogène.

Germaine P..., 2 ans et demi. Enfant très malpropre, entre aux Enfants-Malades en pleine éruption de rougeole. Le lendemain on constate un écoulement vulvaire, avec inflammation de la vulve. Il existe des érosions sur les grandes lèvres, et sur les parties voisines.

Avec quelques lavages boriqués, l'écoulement guérit.

Ex. microscopique. — Cocci colorés par méthode de Gram sur la vulve et dans le vagin.

Cultures. — *Vagin :* streptocoque pyogène.

Streptocoque non pathogène.

Coli-bacille (quelques colonies).

Vulve : streptocoque pyogène.

Streptocoque non pathogène.

Victorine D..., 6 ans. Enfant atteinte de paralysie infantile des deux jambes.

Rien d'anormal du côté de la vulve, de l'hymen, du vagin.

1er *Examen, juin* 1895. — Ex. microscopique. — Lamelles, on constate au milieu des cellules épithéliales : des bactéries de taille et de forme variable, dont une espèce très fine et très longue, des cocci plus rares. La plupart des espèces se colorent par la méthode de Gram.

Cultures. — Bacille en massue de Weeks.

Staphylococcus epidermitis albus.

2e *Examen, janvier* 1896. — Ex. microscopique : a peu près le même aspect que lors du premier examen.

Cultures aérobies. — Streptocoque non pathogène (en abondance);

Bacille en massue de Weeks.

Staphylococcus epidermitis albus.

Un bacille assez fragile, en zooglée, se colorant par méthode Gram, non pathogène pour la souris, ne poussant bien que sur les milieux additionnés de sérum, ne donnant pas de culture sur gélatine ni pomme de terre et dont les colonies rappellent les colonies du streptocoque.

Cultures anaérobies. — Un bacille se colorant par la méthode de Gram, de taille considérable ayant assez bien la forme d'un fer de faux, (non identifié).

Un coccus exclusivement anaérobie, se colorant par la méthode de Gram, donnant des cultures d'odeur fétide, donnant des abcès aux cobayes (non identifié).

Suzanne A..., 5 ans. A l'hôpital pour un mal de Pott dorsal; organes génitaux absolument sains.

Ex. microscopique. — Organismes variés, bactéries de taille variable et long bacille se colorant par méthode de Gram; quelques cocci, de très rares chaînettes.

Cultures. — Bacille en massue de Weeks.

Bacille pseudo-diphtérique commun. Un très fin bacille, difficile à colorer, donnant de très petites colonies sur les milieux contenant du sérum.

Blanche D..., 3 ans. Vulve saine, entre pour une bronchite. Les ensemencements sont faits le jour même de l'entrée à l'hôpital avant tout soin de propreté.

Ex. microscopique. — Cellules épithéliales, organismes variés.

Cultures. — Streptocoque non pathogène.

Bacille en massue de Weeks. Staphylococcus epidermitis albus.

Blanche P... 5 ans. Enfant malpropre, entrée pour embarras gastrique, ensemencements le jour même de l'entrée à l'hôpital, avant tout soin de propreté.

Ex. microscopique. — Organismes variés.

Cultures. — Bacille pseudo-diphtérique commun.

Streptocoque non pathogène.

Anna B... Enfant de trois jours, née à terme. Le troisième jour se développe une légère conjonctivite qui guérit en deux jours.

Examen de la vulve. — Le deuxième jour, légère desquamation épithéliale de la vulve et du vagin formant un magma blanchâtre à la vulve. Cette desquamation disparaît les jours suivants.

Ex. microscopique. — Beaucoup de cellules épithéliales à gros noyaux, pas de leucocytes, organismes très abondants; une bactérie, ne se colorant pas par la méthode de Gram, paraît pure.

Culture. — Coli-bacille pur.

Examen de l'œil. — Ex. microscopique. — Leucocytes, pas d'organismes ni par coloration simple, ni par la méthode de Gram.

Cultures. — Bacille en massue de Weeks (prédominant).

D'autres espèces non identifiées.

II

DEUX CAS MORTELS DE SEPTICÉMIE TÉTRAGÉNIQUE

PAR MM.

A. CHAUFFARD et **F. RAMOND**

Agrégé, médecin de l'hôpital Cochin — Interne des hôpitaux.

L'histoire expérimentale et clinique du tétragène apporte une preuve de plus de l'extension chaque jour plus grande qu'un microbe déterminé arrive à prendre en pathologie humaine aussi bien que dans les recherches de laboratoire. Tel germe des plus vulgaires aujourd'hui, et dont nous connaissons l'intervention possible dans les circonstances les plus variées, n'a été rencontré tout d'abord qu'à titre d'exception et individualisé comme un agent que l'on croyait spécifique; il suffirait de rappeler comme exemple le rôle du staphylocoque doré, sa constatation dans le pus des furoncles. des ostéomyélites, puis des suppurations les plus diverses.

Le tétragène (*micrococcus tetragenus* de Gaffky) nous semble arriver à cette seconde période de son évolution historique. Isolé et reconnu d'abord au laboratoire, il commence à prendre en pathologie humaine une place beaucoup plus grande qu'on ne l'avait soupçonné d'abord. Des travaux récents et importants ont été consacrés à son étude, dus en particulier à Boutron[1], à P. Teissier[2], à G. Roux[3]. Ces différents observateurs arrivent tous à une conclusion analogue : virulence expérimentale très grande du tétragène, virulence humaine prouvée par des cas déjà nombreux de suppurations

1. Boutron, Th. inaug. Paris, 1893, et *Journal de Pharmacie*, 1894. t. XXIX, p. 132.
2. P. Tessier, *Arch. de méd. expér.*, janvier 1896, p. 14.
3. G. Roux, *Traité Path. générale de Bouchard*, t. II, p. 519.

tétragéniques, localisées le plus souvent dans les régions cervico-faciale ou céphalique.

Si l'on ajoute à ces données la présence fréquente du tétragène à l'état saprophytique dans la salive de la cavité buccale, chez le sujet sain, sa constatation faite par Koch dans les cavernes tuberculeuses, on aura à peu près le bilan de nos connaissances actuelles sur l'intervention pathogénique du tétragène en clinique humaine.

Et cependant la virulence expérimentale de ce germe est telle que tous ceux qui l'ont étudié ont soupçonné qu'il pouvait devenir pour l'homme un agent septicémique des plus violents, ont prévu pour ainsi dire l'existence de septicémies tétragéniques mortelles. « Le *micrococcus tetragenus*, dit G. Roux, est un microcoque des plus suspects, au point de vue de son action sur l'organisme humain, et plus redoutable peut-être qu'on ne l'a cru jusqu'ici. »

Nous apportons deux faits de septicémie mortelle qui nous paraissent relever de l'infection tétragénique, et les premiers de ce genre, croyons-nous, qui soient publiés. Nous verrons que si l'un de ces faits est indiscutable, l'autre au contraire nécessite quelques réserves que nous ferons connaître.

Voici d'abord l'exposé des deux faits cliniques et des recherches expérimentales auxquelles ils ont donné lieu.

Observation I. — L..., cartonnière, âgée de 15 ans, entrée le 25 novembre 1895, baraque 6, lit nº 17, réglée depuis un an seulement, et irrégulièrement, a toujours eu une santé délicate, lorsqu'il y a un mois et demi, elle contracte une forte grippe. Elle garde le lit dix jours, puis essaye, mais inutilement, de reprendre son travail; elle le suspend quatre ou cinq jours après, et depuis ce moment elle ne cesse d'accuser des maux de tête violents, une lassitude générale, et une anorexie presque complète.

Il y a dix jours, le matin au réveil, elle ressent une douleur très vive au niveau de l'articulation coxo-fémorale droite, et qui l'oblige à garder le lit. Dans la soirée survient un point de côté dans la région axillaire droite; le lendemain la douleur de la hanche disparaît mais le genou du même côté devient rapidement douloureux, les frissons sont plus intenses, et la malade se met à expectorer des crachats jaunâtres et striés de sang; la nuit la malade commence à délirer.

Il y a huit jours, survint une éruption, représentée d'abord par un

léger piqueté rougeâtre et qui ne tarda pas à devenir papuleux; l'éruption d'abord discrète, puis confluente, se présentait sous forme de larges placards rouge écarlate et prurigineux. Elle disparaissait au bout de 48 heures sans laisser de traces. Le lendemain de nouvelles douleurs s'emparent de l'épaule gauche, du coude, du poignet, et des articulations métacarpo-phalangiennes gauches; deux jours après nouvelle éruption papuleuse, et qui persistait à son entrée. A ce moment l'aspect de la malade était celui d'une typhique, avec facies pâle et terreux, langue sèche et tremblante, sans ulcérations, délire continu et température de 39°,5 à 40°.

Mais ce qui frappe surtout c'est l'état des jointures, l'éruption cutanée et une dyspnée intense.

L'éruption est généralisée à tout le corps, le visage excepté, elle est papuleuse, chaque papule ayant un diamètre de 8 à 12 millimètres en moyenne. Le bord en est arrondi et régulier, la coloration rosée. Rien de semblable aux muqueuses.

Le genou droit est énorme, globuleux, le cul-de-sac sous-tricipital fait relief sous la peau, la palpation très douloureuse permet de constater l'existence d'un épanchement abondant. L'œdème a envahi tout le membre inférieur correspondant, les ganglions inguinaux sont volumineux.

Il n'y a rien d'appréciable à l'épaule gauche; le poignet du même côté est tuméfié et douloureux, les articulations métacarpo-phalangiennes, surtout la troisième, sont également empâtées et sensibles à la pression.

La dyspnée est intense et à l'auscultation l'on constate un encombrement bronchique presque absolu et qui gêne tout examen approfondi, le pouls est petit, rapide (130 p.), le ventre ballonné, il n'y a point d'urines.

On ponctionne le genou droit et l'on retire 8 cc. de liquide couleur chocolat, avec reflets rougeâtres et contenant de nombreuses gouttelettes huileuses; on fait l'examen direct du liquide, l'ensemencement sur bouillon et gélose, l'inoculation intra-péritonéale à un cobaye.

La malade succombe le lendemain, c'est-à-dire vingt-quatre heures après son entrée et le 11e jour de son affection. L'autopsie, pratiquée trente heures après la mort, permet de constater des lésions d'infection généralisée. Un détail à noter, c'est que les divers abcès présentaient toujours un aspect *caséo-graisseux des plus typiques*, les épanchements dans les séreuses pleurales et péricardiques étaient bruns avec de nombreuses *gouttelettes huileuses* à leur surface.

Le péricarde renfermait 100 cc. de pus, il était épaissi avec l'aspect caractéristique « en langue de chat » des péricardites aiguës. Le cœur de volume et de poids normaux pour une jeune fille de 15 ans (200 grammes) présentait à la pointe du ventricule gauche un abcès gros comme une noisette; un second dans la paroi interventriculaire; cet abcès, du volume d'une petite noix, soulevait l'endocarde du côté

droit et adhérait avec la face interne de la valvule tricuspidienne correspondante, cette valvule sur sa face opposée présentait une petite ulcération arrondie de 1 centimètre de diamètre, grisâtre, érosive et non végétante.

La plèvre droite contenait un épanchement purulent de 500 grammes environ, il n'y avait point trace de tuberculose.

Le poumon droit présentait deux infarctus, l'un au sommet noirâtre, du volume d'une grosse noix, l'autre plus volumineux, plus avancé en âge, ramolli en son centre, et situé à l'union du tiers inférieur et des deux tiers supérieurs. Aux deux bases le parenchyme a une couleur rouge foncé uniforme, sa consistance est accrue. Un fragment détaché plonge en partie dans l'eau. Les orifices des bronchioles sont agrandis et la pression en fait sourdre une gouttelette de pus crémeux.

Le péritoine est congestionné, d'aspect dépoli, le foie pèse 1 500 grammes et ne présente aucune collection purulente ; la rate est hypertrophiée et pèse 350 grammes, on trouve de nombreux abcès dans son parenchyme ; leur volume varie du volume d'un pois à celui d'une grosse noix. Les reins sont congestionnés, avec de petits abcès miliaires au niveau de la substance médullaire. La muqueuse intestinale est soulevée par places par des suffusions hémorrhagiques. On ne constate rien de particulier aux méninges ou au cerveau.

On ensemence des tubes de bouillon avec les exsudats purulents, le sang et la pulpe des divers organes déjà énumérés.

De petits cubes, tirés de ces mêmes organes, sont mis dans l'alcool absolu, le sublimé acide, le Müller, puis inclus dans le collodion.

I. — L'examen direct et l'ensemencement du liquide articulaire, pratiqués immédiatement après sa prise sur le vivant, montrent uniquement la présence d'un tétragène ; ce tétragène, d'abord blanc sur culture sur gélose, prend cinq à six jours plus tard une teinte grise tirant un peu sur le jaune.

Le *liquide articulaire* est peu riche en tétrades, l'on en aperçoit quatre ou cinq en moyenne sur le champ d'une préparation.

Quelques gouttes seulement sont injectées dans le péritoine d'un cobaye adulte. Les jours suivants l'animal est abattu, et l'on sent sous le doigt un plastron abdominal rayonnant tout autour du point d'inoculation. Rapidement le cobaye maigrit, et il succombe le 21 décembre, c'est-à-dire vingt-deux jours après l'inoculation ; c'est le cas de plus longue survie au cours de nos expérimentations. Il est dû probablement à la petite quantité inoculée, à la faible teneur

en microbes de ce liquide, au mode d'inoculation. L'autopsie montre la présence d'un volumineux abcès sous-cutané d'aspect caséeux avec un enduit huileux à la surface, le péritoine est épaissi; la rate énorme et présentant quelques fausses membranes. Partout, sauf dans le sang, l'examen direct et les cultures démontrent la présence du tétragène inoculé.

II. — L'examen direct et l'ensemencement des divers produits de l'*autopsie* ont révélé également la présence et la virulence du même organisme; seul le tube de bouillon correspondant à l'infarctus ramolli du poumon contenait, outre le tétragène, du bacterium coli. Deux souris inoculées à la racine de la queue avec quelques gouttes de bouillon ensemencé au cours de l'autopsie succombent rapidement, l'une au bout de trois jours, l'autre au bout de quatre jours; il y avait de l'emphysème sous-cutané, des fausses membranes sur le péritoine, une grosse rate; l'examen de leurs viscères et de leur sang montre la présence du tétragène.

III. — Le tétragène du liquide articulaire pris sur le vivant n'a perdu aucune de ses propriétés virulentes par son passage en bouillon; un cobaye reçoit dans son péritoine 3 cc. de bouillon de culture, deux souris sont inoculées à la racine de la queue avec quelques gouttes du même bouillon: les animaux ne tardent pas à présenter des signes d'infection: le cobaye succombe quatre jours après l'inoculation, il présente une péritonite généralisée avec des fausses membranes blanchâtres, d'aspect graisseux; la rate est volumineuse; l'intestin présente des sugillations hémorrhagiques sous la muqueuse. Les deux plèvres et le péricarde contiennent un liquide avec des gouttelettes huileuses à leur surface. Le tétragène se rencontre partout.

Un deuxième cobaye succombe en quarante-deux heures: les séreuses contiennent un liquide séro-purulent, la rate est hypertrophiée; le sang de même que toutes les humeurs contient du tétragène. Quant aux deux souris, l'une succombe trois jours après l'inoculation; l'autre présente d'abord un abcès sous-cutané à tétragènes, cet abcès se résout et la souris reprend sa vivacité primitive.

IV. — La virulence du tétragène semble encore s'exalter par des *inoculations successives*. C'est ainsi qu'après avoir inoculé deux souris à la racine de la queue avec quelques gouttes de sang d'un des cobayes précédents on constate une mort rapide de ces deux animaux (deux et trois jours). Un gros rat d'égout mange une croûte de pain arrosée de 5 cc. de bouillon ensemencé avec de la sérosité péritonéale d'un cobaye. Il succombe, quatre jours après, de septicémie tétragénique.

Un deuxième rat résiste plus longtemps et, chose curieuse, son autopsie, pratiquée quinze jours après, révèle des lésions indubitables de tuberculose ancienne outre ses lésions d'infection tétragénique récentes.

Obs. II. — L..., Louis, âgé de 18 ans, journalier, entré le 24 janvier 1896, salle Beau, lit n° 23, avait éprouvé il y a deux ans une douleur très vive, accompagnée de tuméfaction, au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne du gros orteil, mais cela ne dura qu'une quinzaine de jours.

Le 18 janvier, c'est-à-dire huit jours avant son entrée, le malade fut pris dans la soirée, sans cause appréciable, de frissons, de nausées, d'une céphalalgie intense, avec des douleurs articulaires assez vagues. Néanmoins il tenta le lendemain de reprendre son travail, mais fut obligé de l'interrompre dans la soirée.

Le lendemain au réveil il constata un endolorissement du genou droit; le gonflement n'apparaît que quelques heures plus tard et gagne très rapidement toute l'articulation, si bien que dans la soirée tout mouvement était devenu atrocement douloureux. Les jours suivants le gonflement envahit peu à peu tout le membre inférieur droit.

A son entrée, le genou droit est tuméfié : le cul-de-sac sous-tricipital fait un relief très apparent par suite d'un épanchement abondant. La palpation est très douloureuse surtout aux parties interne et postérieure, le membre est en flexion et rotation en dehors, la jambe et la cuisse œdématiées; l'empâtement est profond, le diamètre de la cuisse droite l'emporte de trois centimètres sur celui de la cuisse gauche, il y a également une différence de deux centimètres en faveur de la jambe droite. La veine saphène interne est ectasiée et douloureuse au niveau du cou-de-pied, plus haut elle disparaît dans l'empâtement général. Les ganglions inguinaux sont volumineux et douloureux ; il n'y a point d'autre arthropathie.

L'examen des poumons et du cœur ne décèle rien d'anormal, le pouls est à 96°, les urines sont claires, assez abondantes (1 200 grammes par 24 heures) ; et ne contiennent point d'albumine, l'état général est

assez bon, mais le thermomètre marque 39°,8 ; l'appétit est conservé, la langue est saburrale ; sur son bord droit on remarque une petite ulcération de 1 centimètre de diamètre recouverte d'un enduit crémeux ; elle se trouve au niveau de la première molaire, d'ailleurs profondément cariée. Sur le bord gauche nouvelle ulcération, empiétant sur la face inférieure, et symétrique.

On aseptise la bouche par des lavages à l'eau bouillie et l'on ensemence trois tubes de bouillon avec le produit du raclage des deux ulcérations et de la dent cariée. L'examen direct de ces produits de raclage montre un assez grand nombre d'éléments bactériens, avec constamment des formes tétragéniques.

Le cul-de-sac sous-tricipital D est ponctionné à sa partie supéro-externe ; on retire 1^{cc},5 de liquide épais, couleur chocolat avec des gouttes huileuses. On l'ensemence sur trois tubes de bouillon, l'examen direct pratiqué immédiatement montre la présence de tétrades à l'état de pureté.

Le lendemain de son entrée, l'œdème a augmenté et tend à franchir l'arcade crurale, la température est de 39°,2, l'abattement profond. En présence de ces phénomènes alarmants on pratique dans la soirée l'arthrotomie. Il s'écoule un liquide, dont on ne peut apprécier la couleur à cause de l'hémorrhagie en nappe des artérioles coupées ; mais ensemencé il donne une culture de cocci disposés en tétrades.

Malgré l'intervention, la température reste fort élevée ; le thermomètre marque 38°,6 quelques heures après. Le lendemain l'état du sujet s'aggravait, l'œdème remontait le long de la paroi abdominale, le pouls était rapide (140 pulsations), la respiration difficile, la température élevée (39°). Le malade succombait à 10 heures du matin, c'est-à-dire dix-sept heures après l'intervention et au 10e jour de son affection.

L'autopsie ne peut être pratiquée, mais quelques heures après la mort une seringue enfoncée profondément dans la plaie retire 3 cc. d'un liquide brun rougeâtre avec toujours les mêmes taches huileuses. Ce liquide contenait des tétrades en grand nombre et quelques diplocoques.

Dans une première série d'expériences on a recherché la virulence des bouillons ensemencés aux dépens des ulcérations linguales et du contenu de la dent cariée. Quelques gouttes de ces bouillons sont inoculées à la racine de la queue de deux souris. La première souris, inoculée avec le bouillon de l'ulcération droite, succombe le lendemain ; on rencontre des tétrades dans le sang, des tétrades et quelques chaînettes de streptocoques dans la rate, des tétrades et des diplocoques dans les poumons. Les cultures sur gélose faites aux dépens de cette souris donnent deux stries rubanées et jaunes formées de cocci. La deuxième souris, correspondant à la dent cariée, prostrée le premier jour, semble bientôt surmonter l'infection ; quelques jours après elle présente un

volumineux abcès au point d'inoculation, elle redevient abattue; et le 8e jour elle est sacrifiée; on trouve un volumineux abcès ayant décollé toute la peau du dos et renfermant exclusivement des tétrades.

Dans la deuxième série d'expériences, on met à l'épreuve la virulence du liquide articulaire et de ses cultures.

Une souris blanche est inoculée à la racine de la queue avec quelques gouttes de bouillon ensemencé avec le pus recueilli du vivant de l'individu. Elle succombe *en quatorze heures*, l'autopsie montre des hémorrhagies profuses, le sang et les viscères ne contiennent que des tétrades.

Un cobaye et une souris ont été inoculés avec le pus recueilli quelques heures après la mort du sujet. Cinq jours après le cobaye succombe à la suite de l'inoculation péritonéale.

On trouve un abcès sous-cutané, caséo-graisseux au point d'inoculation, et en plus une péritonite généralisée à fausses membranes; la rate et les ganglions mésentériques sont énormes, le péricarde et la plèvre contiennent un liquide séro-purulent. Tous les viscères et les divers liquides, à l'exception du sang, contiennent les mêmes formes tétragéniques. La souris succombe huit jours après l'inoculation, elle présente une arthrite coxo-fémorale, remarquable par son pus crémeux, les cultures d'un abcès de la pulpe splénique montrent toujours les mêmes cocci, rangés quatre par quatre le plus souvent.

Les recherches expérimentales dont nous venons de donner le résumé nous permettent-elles d'affirmer que ces deux cas de septicémie relèvent directement et uniquement de l'infection tétragénique?

Toutes les prises de liquide faites chez nos deux sujets soit pendant la vie, soit après la mort, tous les examens des cultures, et surtout des cultures en milieux liquides, nous ont montré non seulement les tétrades caractéristiques, mais aussi les phases de segmentation du germe telles qu'elles ont été décrites par les auteurs. Nous avons pu suivre toutes les formes de passage qui relient le gros coccus non encore segmenté à la tétrade adulte et typique. Mais quand les amas microbiens comprenaient plus de quatre éléments, toujours leur aspect était nettement disposé en pavé, en mosaïque, terminé par des contours rectilignes, et ne rappelant en rien la forme arrondie et en grappe des colonies staphylococciques. Cette première constatation directe demandait à être confirmée par les recherches de virulence expérimentale et de culture.

Pour ce qui est des premières, elles nous ont paru pleinement démonstratives.

Chez la souris blanche, nous avons obtenu et relaté plus haut tous les intermédiaires entre la septicémie pure, rapidement mortelle (quatorze heures au minimum) sans lésions d'organes, et les suppurations localisées avec survie de huit jours au maximum.

De même chez le cobaye, survie minimum de quarante-six heures après injection péritonéale et maximum de vingt et un jours dans les mêmes conditions expérimentales, mais chez un animal atteint antérieurement de tuberculisation fortuite.

La virulence semble avoir été la même dans la double série d'expériences provenant de nos deux cas.

Ajoutons que toutes les fois où nous avons observé des suppurations localisées à la suite d'injections sous-cutanées ou intra-péritonéales, nous avons toujours constaté un état caséo-graisseux du pus et des parois abcédées qui présentaient une analogie frappante avec le pus huileux et les infarctus caséeux jaunâtres et ramollis observés chez nos deux malades. Chez aucun des animaux que nous avons sacrifiés, il n'y avait d'abcès miliaires du foie ou du rein.

La nature tétragénique des lésions expérimentales obtenues a toujours été constatée à la fois par les examens directs, et par les cultures.

C'est qu'en effet, la disposition morphologique des tétrades, si caractéristique qu'elle soit, ne prend toute sa valeur que si elle est soumise au contrôle des cultures. Voici, à cet égard, ce que nous avons observé.

Pour notre premier cas, les cultures sur différents milieux présentaient tous les caractères classiques des cultures de tétragène.

Dans le bouillon, trouble rapide, avec dépôt pulvérulent et grisâtre, au fond du tube.

Sur gélose inclinée, culture en bandelette plate, rubanée, non bosselée ; enduit crémeux, blanc d'abord, puis prenant, au bout de cinq à six jours, une coloration grisâtre et tirant sur le jaune pâle.

En piqûre sur gélatine, traînée blanchâtre et finement granuleuse le long du trait d'inoculation; production à la surface d'un renflement bombé en bouton, qui s'étale peu à peu, en même temps qu'il devient légèrement jaunâtre.

La gélatine ne s'est à aucun moment liquéfiée, et du lait ensemencé ne s'est pas coagulé.

Ces deux dernières réactions sont de la plus grande importance, et permettent d'affirmer qu'il s'agissait bien du tétragène et non de staphylocoques.

Pour notre second cas, même aspect des cultures sur bouillon et sur gélose, mais de plus, deux résultats différents doivent être signalés.

Sur gélose, l'enduit rubané prenait rapidement, dès le second ou troisième jour, une coloration jaune franc, très analogue à la coloration du staphylocoque mais en différant par son aspect aplati, non bosselé, par ses limites à peu près rectilignes et peu sinueuses, par l'absence à son pourtour de colonies secondaires en grosses gouttelettes.

D'autre part, les cultures sur gélatine montraient un pouvoir liquéfiant évident; moins immédiat que pour les staphylocoques, et peut-être aussi moins complet, mais cependant indéniable.

Il ne s'agissait pas là, comme on aurait pu le supposer, de cultures impures et contenant associés des staphylocoques et du tétragène, car toutes les colonies isolées en boîtes de Petri liquéfiaient au même degré la gélatine.

D'autre part, pas de coagulation du lait, même après un délai de vingt jours.

Voilà donc une réaction culturale anormale, et qui montre combien le diagnostic différentiel du tétragène et des staphylocoques peut être parfois plus difficile à préciser qu'on ne pourrait le supposer *a priori*. Il faut donc peser ici le pour et le contre, voir de quel côté penche la balance.

En faveur du staphylocoque doré, nous ne trouvons qu'une preuve, considérable il est vrai, la liquéfaction de la gélatine.

Toute une série d'arguments plaident en faveur du tétragène : constatation constante des tétrades, aussi bien dans les

prises cadavériques ou biopsiques chez l'homme, que dans les cultures, ou dans les organes des animaux inoculés; aspect objectif des cultures; non-coagulation du lait; virulence expérimentale typique.

Si l'on ajoute à cela des formes de segmentation tétraédrique nettement constatées dans les cultures, nous croyons que le diagnostic bactériologique de *tétragénie* doit être considéré comme plus vraisemblable que celui de *staphylococcie*.

Nous croyons, de plus, que ce diagnostic peut être moins simple, moins facile, qu'on ne pourrait le supposer d'après les données classiques. En dehors des différences morphologiques, qui à elles seules ne suffiraient pas, la distinction culturale des staphylocoques et du tétragène repose surtout sur cette double réaction, liquéfaction ou non de la gélatine, existence ou non de la coagulation du lait.

Or, nous venons de voir que certains tétragènes virulents peuvent liquéfier la gélatine, comme feraient les staphylocoques, tout en ne coagulant pas le lait.

D'autre part, nous avons eu à examiner un tétragène blanc typique, et très virulent, provenant d'un fait clinique qui ne nous appartient pas; et nous avons constaté ce fait curieux que ce tétragène, en culture pure, ne liquéfiait pas la gélatine, mais coagulait nettement le lait dès le cinquième ou sixième jour.

Les caractères culturaux différentiels des tétragènes et des staphylocoques n'ont donc rien d'absolu, et il semble qu'entre certaines variétés des deux germes il puisse y avoir, sinon des formes de passage, au moins des points de contact par réactions communes; et, en particulier, que le fait de la liquéfaction de la gélatine ou de la coagulation du lait ne soit pas, à lui seul, suffisant pour faire exclure le diagnostic bactériologique d'un tétragène.

Il semble très possible que les staphylocoques et les tétragènes ne constituent pas, en microbie, deux espèces distinctes, mais ne soient que des variétés plus ou moins complètement différenciées d'une race commune.

C'est, à la fois, aux caractères morphologiques et culturaux, aux réactions liquéfiantes et fermentatives, au degré

et aux formes de la virulence, qu'il faut demander les éléments du diagnostic, et celui-ci, croyons-nous, peut être légitimement porté même en présence d'une réaction aberrante comme celles que nous venons de signaler.

Une seconde anomalie, que nous avons observée dans nos deux cas, consiste en ce fait que nos deux tétragènes cultivés avaient un *pouvoir chromogène*, et donnaient, le premier des cultures jaune pâle, le second des cultures franchement dorées. Après repiquages successifs sur gélose, le tétragène jaune pâle virait progressivement au blanc grisâtre, le second échantillon restait doré. Or, d'après Boutron, d'après P. Teissier, les tétragènes chromogéniques seraient sans pouvoir pathogène, et exclusivement saprophytes. Cette affirmation est en contradiction avec nos deux faits, et nous paraît trop absolue.

L'autopsie du premier de nos malades nous a permis d'étudier les réactions histologiques provoquées dans les différents organes par la présence du tétragène. Voici ce que nous avons constaté.

Foie. — Sur des coupes colorées au picro-carmin et à l'hématoxyline, on ne constate que des lésions en somme superficielles : diapédèse leucocytique au niveau des espaces et fissures portes, trabécules hépatiques conservées dans leur ordination, à cellules plutôt volumineuses, avec coloration anormale du protoplasma et des noyaux, leucocytes nombreux dans les capillaires radiés ; pas de stéatose ni de dégénérescence cellulaire appréciables.

Sur des coupes colorées au violet de gentiane et traitées par le Gram, on constate çà et là quelques tétrades, peu nombreuses mais typiques, et qui semblent disséminées dans les capillaires intertrabéculaires.

Reins. — Lésions épithéliales manifestes des tubuli. Suivant les points que l'on examine, on trouve ou une tuméfaction trouble des cellules portant surtout sur leur partie centrale, ou au contraire une dilatation apparente de la cavité tubulaire avec exsudats granuleux, aplatissement et refoulement excentrique de l'épithélium, qui forme à la péri-

phérie du tubulus une bandelette assez mince colorée en rouge sombre par le carmin, et semée de noyaux. Les glomérules paraissent peu malades; par places, et surtout dans les régions périglomérulaires, ou autour de quelques rameaux veineux superficiels et correspondant aux étoiles de Verheyen, infiltration leucocytique considérable. Dans la substance médullaire, minimes abcès miliaires en voie de formation.

Sur des coupes traitées par le violet de gentiane et le Gram on distingue quelques tétrades, soit isolées, soit en amas, et paraissant siéger surtout à l'union des substances corticale et médullaire.

Cœur. — Des coupes pratiquées au niveau de la base du ventricule gauche, dans la paroi interventriculaire, et non loin de la zone d'insertion de la tricuspide, montrent des lésions diffuses de myocardite interstitielle et suppurative. Infiltration leucocytique en traînées dans les espaces inter fasciculaires, autour des vaisseaux, régression embryonnaire des îlots adipeux, formation par places de véritables foyers avec destruction, émiettement des segments myocardiques; dégénérescence hyaline et vitreuse des petits blocs de substance musculaire, dissociés par les cellules rondes; en somme grosses lésions suppuratives et caséeuses avec nécrobiose et destruction progressives de la fibre cardiaque.

Constatation de tétrades au niveau des parois de l'abcès du cœur.

Valvule tricuspide. — Au niveau de la face auriculaire de la valvule et dans le point correspondant à l'ulcération, exsudat fibrineux, amorphe ou finement grenu; en d'autres points, aspect fibrillaire de la fibrine et nombreux leucocytes; dissociation embryonnaire des faisceaux conjonctifs de la valvule; et dans la couche directement au-dessous (la valvule étant devenue adhérente à la paroi interventriculaire), lésions très analogues à celles que nous avons décrites plus haut dans la paroi interventriculaire: même infiltration diffuse de cellules rondes, même processus de dégénérescence et de destruction myocardiques.

Sur des coupes de la valvule traitées par le violet de gentiane et le Gram, on trouve à la surface de l'ulcération une

multitude de cocci, les uns volumineux et paraissant isolés, d'autres sériés en courtes chaînettes de trois à quatre éléments au plus, d'autres enfin présentant le groupement caractéristique en tétrades. Le grand nombre de microbes colorés, leur superposition en plusieurs plans, rendent du reste la différenciation morphologique moins facile.

Poumons. — Lésions d'alvéolite congestive et desquamative, allant par place jusqu'à la production de moules fibrineux typiques de broncho-pneumonie; épaississement embryonnaire des cloisons alvéolaires.

Tétrades constatées principalement, semble-t-il, dans des cavités vasculaires. En certains points, gros foyers microbiens, en colonies épaisses, infiltrant le parenchyme, et constitués, comme pour le cœur, par un mélange de cocci, de courtes chaînettes et de tétrades.

En somme, ces lésions constatées dans les différents organes n'ont rien de caractéristique; elles reproduisent la série des processus réactionnels qui ont coutume d'accompagner les grandes infections, et en particulier les pyémies. Seule la présence dans tous les viscères de tétrades typiques donne au syndrome histologique son cachet propre, le différencie des infections purulentes vulgaires.

Notons cependant l'absence de dégénérescence graisseuse du foie après onze jours de maladie, alors que le streptocoque et les autres germes pyogènes ont un pouvoir stéatosant si prononcé et si rapide.

Si nous revenons à l'histoire clinique de nos deux malades, nous sommes frappés de la gravité singulière des accidents provoqués, dans l'un et l'autre cas, par le tétragène.

Nos deux infectés sont des adolescents (15 et 18 ans), indemnes tous les deux de toute lésion tuberculeuse des poumons, fait important puisqu'il exclut toute possibilité d'une infection tétragénique secondaire au cours d'une bacillose préalable. Dans notre première observation, la voie d'entrée de l'infection reste inconnue, et on ne constate aucune lésion buccale.

Dans le second cas, au contraire, on peut presque affir-

mer que c'est par la bouche, au niveau des ulcérations linguales, de la carie dentaire peut-être aussi, que le tétragène a envahi l'organisme ; l'infection a été d'origine salivaire. Rappelons que les bouillons ensemencés avec le contenu de la dent cariée, ou le raclage des ulcérations linguales, nous ont donné des cultures typiques d'un tétragène reconnu, par l'inoculation, très virulent.

Rien de plus classique, du reste, que cette origine buccale des infections tétragéniques localisées, et, à cet égard, l'infection généralisée ne fait pas exception.

Chez nos deux malades, le tableau clinique a été celui des pyémies les plus virulentes.

Rien ne manque chez la jeune fille : arthropathies multiples, aboutissant à une arthrite tibio-fémorale suraiguë, éruption septicémique, grands frissons, facies terreux et état typhique, délire adynamique.

Chez le jeune homme, aux signes d'une infection grave s'ajoutent des symptômes locaux si accusés que l'on peut se demander si l'arthrite du genou n'a pas eu pour point de départ une ostéomyélite sous-jacente, relevant elle-même de l'infection tétragénique. C'est là une supposition qui paraît vraisemblable, mais que l'absence d'autopsie ne permet pas de contrôler.

Parmi les multiples lésions infectieuses observées dans notre première observation, les lésions du cœur ont un intérêt tout spécial. La liste est déjà longue des microbes que l'on sait aptes à provoquer l'endocardite ulcéreuse ; mais notre cas est le premier où le tétragène soit en cause ; cultures pures obtenues, à l'autopsie, par l'ensemencement de l'ulcération valvulaire, et constatation, sur les coupes et dans les couches superficielles, de tétrades typiques.

Le tétragène peut donc, à lui seul, donner naissance aux plus graves lésions des infections cardiaques, l'endocardite ulcéreuse, l'abcès du cœur.

Relevons, enfin, une dernière particularité observée dans nos deux cas, et qui peut avoir en clinique une certaine importance : c'est l'état huileux du pus, l'aspect caséo-graisseux des infarctus septiques. Les genoux ponctionnés de nos deux

malades contenaient un liquide identique, couleur chocolat, brun un peu rougeâtre, et à la surface duquel surnageaient de nombreuses gouttelettes huileuses. Même aspect brun et huileux du pus contenu, à l'autopsie, dans la plèvre et dans le péricarde.

Dans nos expériences sur les animaux, nous avons été frappés également de l'aspect gras et caséeux des abcès à tétragènes, particularité déjà notée, du reste, par les différents observateurs.

Il y a donc là, en clinique humaine aussi bien qu'en pathologie expérimentale, quelque chose d'assez spécial, et qui peut, dans une certaine mesure, suggérer l'idée d'une infection tétragénique.

Il resterait une dernière question à résoudre; il faudrait savoir sous quelles influences, ambiantes ou intrinsèques, un commensal sinon habituel au moins fréquent de la bouche peut, de simple saprophyte, s'élever au plus haut degré de la virulence. Mais cela, nous ne le savons pas plus pour le tétragène que pour le streptocoque, le pneumocoque, le colibacille. C'est, à l'heure présente, le point le plus obscur dans l'histoire des rapports qui unissent les grands syndromes infectieux à l'activité virulente des germes commensaux de l'organisme.

Nous ignorons donc pourquoi et comment peut s'exalter ainsi la virulence du tétragène, mais nous sommes en droit d'affirmer que ce germe est à ajouter à la liste de ceux que nous savons capables de réaliser en clinique humaine le tableau complet des plus graves infections.

III

ÉXPÉRIENCES SÉRO-THÉRAPEUTIQUES
CONTRE LES
INFECTIONS PAR LES MICROBES PYOGÈNES
ET CONTRE L'ÉRYSIPÈLE

Par M. le Dr **Carlo PARASCANDOLO**

HOPITAL D'INCURABLES
LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE M. LE PROFESSEUR L. ARMANNI

Depuis longtemps j'ai commencé à m'occuper des microorganismes pyogènes, au point de vue de leur pouvoir immunisant, et l'année dernière j'ai publié quelques recherches sur ce sujet[1]; j'y ai insisté à cause de son importance et parce que j'ai été le premier à m'en occuper.

Afin de bien exposer les faits dans leur ordre logique, je partagerai cet ouvrage en six parties : 1° opinions de quelques auteurs sur l'immunité contre les microbes pyogènes; 2° exposition de la méthode que j'ai adoptée; 3° expériences faites avec les microbes pyogènes et avec le streptococcus erysipelatis; 4° fugacité, permanence de l'immunité conférée par les sérums; 5° pouvoir préventif et curateur de ces sérums; 6° efficacité du sérum antiérysipélateux dans les infections puerpérales expérimentales.

1° *Opinions de quelques auteurs sur l'immunité contre les*

1. *Immunisation contro le strep. pyog. e le staphy. albus* (*Riforma Medica*. 24 déc. 1894).

pyogènes. — La possibilité d'une vaccination avec des inoculations de cultures stériles des microbes pyogènes n'a pas été admise par tous les auteurs. Richet, en effet, l'admit pour ce qui regarde le staphylococcus pyogenes aureus (*Central. für Bakt.* Bd X). Nannotti (*Ann. de Micrographie*, t. IV, p. 1, 1891. *Atti del XIV Congresso generale dell'Ass. Med. Ital.*, p. 189, 1891), ensuite, émit des doutes sur les résultats de Richet, étant d'avis que les animaux en expérience, à la suite de ces inoculations, subissent l'atrophie et la dégénérescence du foie et des reins et succombent par épuisement. Les idées de Nannotti furent confirmées par Giantusco et d'Urso tandis que Rodet et Courmont[2] affirmèrent que les inoculations de cultures stériles en question, au lieu de vacciner les animaux, favorisent chez eux le développement des germes. Terni fut du même avis (*Rivista d'Igiene e Sanita Publica*, n° 14, p. 517, 1893) et Mironof (*Arch. de Méd. exp.*, vol. 4, 1893) observa que ces inoculations de cultures stérilisées à la chaleur ne produisent chez les animaux aucune immunisation, mais qu'elles fortifient l'organisme, ralentissent le cours des infections septiques générales, de manière à les transformer en processus chroniques. Quant à moi, il m'a été donné dans mes recherches, non seulement d'immuniser les animaux contre les microbes pyogènes, mais encore d'obtenir un sérum d'action curative. Après moi Viquera (*Zeitsch. für Hyg. und Inf. Krankh.* Bd XVIII, t. 3, 1894), Gramakowisky (*Ruskaja Medizna*, nos 38 et 39, 1894), Marmorek et Roger (*la Semaine médicale*, p. 89, 141, 1894), Charrin et Roger (*Jour. des pratic.*, n° 21, 1896) ont confirmé l'exactitude de mes résultats.

2° *Méthode que j'ai adoptée pour l'immunisation des animaux*. — Pour obtenir, chez les sujets en expérience, l'immunité contre les microbes pyogènes et contre le streptococcus erysipelatis, j'ai suivi la méthode de Behring pour la diphtérie, quelque peu modifiée. En effet, avec la méthode des injections toujours plus toxiques, on arrive à gagner du temps et

1. *Giornale del Associazione Napolitana dei Med. Naturalb. A.* 2°, p. 4.
2. *La Province Méd.*, p. 138, 1891.

on arrive ainsi au contrôle plus rapide dans les emplois successifs.

Trente flacons d'Erlenmeyer contenant du bouillon de viande peptonisé à 2 p. 100, alcalinisé, avec un 1/2 p. 100 de chlorure de sodium, et 2 p. 100 de glycose, furent ensemencés avec une culture très virulente de chacun des pyogènes suivants : staphylococcus pyogenes aureus, albus, citreus, streptococcus pyogenes, dont 1/10 de cc. tuait en douze heures un cobaye de 400 grammes. Tous ces flacons ont été gardés à l'étuve à 37° et ensuite, après désinfection au phénol à 0,50 p. 100, ils ont été stérilisés par filtration au papier buvard.

La première inoculation a été faite à la dose de 1/10 cc. de toxine que j'ai portée ensuite à 1/5, 1/2, 1 1/2, 2 cc. en augmentant la dose tous les deux jours, jusqu'à atteindre une quantité de 15, 20, 25, 30 cc. et en employant une toxine de 60 jours et suivant l'espèce des animaux. Les injections (toutes précautions prises) étaient faites sous la peau, à l'aide d'une seringue de Behring. Afin de bien m'assurer de l'exactitude de cette nouvelle méthode, j'ai pris soin d'établir le pouvoir toxique des toxines des différentes cultures, à partir de celles de vingt-quatre heures jusqu'à celles de 60 jours. D'après mes expériences, j'ai pu constater que celles de vingt-quatre heures tuaient les animaux de contrôle après 7 jours à la dose de 1 cc., celles de 13 jours en 3 jours à la dose d'un 1/2 cc., celles de 32 jours à la dose de 2/10 cc., après quarante-huit heures et celles de 47 à 60 jours, à la dose de 1/10 de cc., en 10-24 heures. Ces données, comme on le voit, répondent de l'exactitude de la méthode. En effet, dans quel but gardons-nous dans un temps plus ou moins long les cultures à 37°? c'est justement pour obtenir une augmentation de micro-organismes et par conséquent une des plus grandes productions de toxines sans atténuer celle-ci dans les premières inoculations et sans perdre ainsi ce qu'on avait gagné auparavant. Assurément il est plus simple d'inoculer les toxines au fur et à mesure qu'elles deviennent en vieillissant plus toxiques, à partir de vingt-quatre heures jusqu'à celles de 60 jours,

qui ont un maximum de toxicité. Voilà donc quelle est la modification que j'ai apportée.

Avant de commencer les expériences je voulus encore étudier le rapport entre la réaction des cultures et la virulence des toxines. En colorant les milieux au tournesol, je pus constater que les cultures, acides d'abord, devenaient ensuite alcalines et restaient telles jusqu'à la fin; et que c'était dans cette seconde période qu'elles montraient la plus grande toxicité. Ce même fait a été observé par M. Roux dans les cultures de diphtérie.

3° *Expériences sur les différents microbes pyogènes et sur le streptococcus erysipelatis.* — Les micro-organismes dont j'ai fait l'objet de mon étude ont été le staphylococcus pyogenes aureus, albus, citreus, le streptococcus pyogenes et le streptococcus erysipelatis, tous isolés du pus d'abcès chauds de malades de l'hôpital, sauf le dernier microbe, lequel a été isolé du liquide phlycténulaire de plusieurs malades atteints d'érysipèle. La virulence de ces microbes fut exaltée au moyen de terrains de cultures sucrés et par des passages renouvelés sur les animaux jusqu'à ce que j'eusse obtenu des cultures très virulentes. Le tableau synoptique ci-dessous rapporte précisément une des observations sur les animaux avec lesdites cultures. Les autres observations lui ressemblent de tout point.

Les expériences faites pour contrôler la virulence des toxines employées dans l'immunisation ont été faites sur des cobayes et ont porté aux résultats suivants :

Cobaye	389	gr.	1/20	c.c.	toxine	de 60 jours.	Mort	12	heures après.
—	362	—	1/30	—	—	—	—	16	—
—	357	—	1/100	—	—	—	—	24	—
—	400	—	1/200	—	—	—	—	Vivants.	

Bien que les résultats, très favorables à la méthode, m'offrissent assez de garantie, je voulus néanmoins essayer celle adoptée par M. Roux pour la diphtérie, afin d'être à même de faire un choix. Les résultats de ces recherches parallèles furent les mêmes pour les deux, mais avec ma méthode on gagne beaucoup de temps.

DATES des inoculations	Poids des sujets	Quantité de toxine inoculée	Age de la toxine	RÉACTION DES SUJETS — LOCALE	Température avant l'inocultien	Température après l'inoculation	GÉNÉRALE
		c.c.	jours				
2 octobre 1894. . . .	7242	1/10	1		37.1	37.1	Entièrement sain.
4 —	7243	1/5	3	Œdème léger.	37.2	37.4	Légère indisposition. — Refuse la nourriture.
6 —	7220	1	5	Forte rougeur.	37.1	37.4	
9 —	7080	1 1/2	7	Œdème accusé.	37.4	38.2	Diarrhée.
11 —	7122	2	9	Presque effacé.	37.4	37.6	
13 —	7110	2 1/2	12	La démarche est difficile.	37.2	37.6	
15 —	7094	3	15	La région est très douloureuse	37.5	37.8	
17 —	7056	4	18	Œdème fort.	37.6	37.9	
20 — . . .	7098	5	22		37.8	37.2	
23 — . . .	7096	6	25	Diminution des symptômes	37.8	38.6	Recommence à se nourrir.
29 — . . .	7054	7	28		37.6	38.2	Manque d'appétit, vomissements.
31 — . . .	7081	8	30		37.4	38	
10 novembre 1894. . .	7080	10	33	Il revient presque à l'état normal.	37.5	37.9	Recommence à bien se nourrir.
15 — . . .	7095	12	35		37.7	38.2	Manque d'appétit, vomissements, diarrhée.
17 — . . .	7088	14	38	Guéri.	37.8	38.6	
20 — . . .	7052	16	40		37.6	38	Commence à s'améliorer.
22 — . . .	6916	18	43		37.6	37.8	
25 — . . .	6994	20	46		37.6	37.9	Entièrement guéri.
2 décembre 1894. . .	7048	23	50		37.6	37.6	
4 — . . .	7069	26	53		37.4	37.7	
7 — . . .	7057	28	56		37.2	37.7	
	7072	30	60		37.2	37.6	

Une autre méthode que j'ai expérimentée a été celle de Viquera, lequel, après avoir provoqué un abcès en aspire le pus et dans la cavité il injecte du trichlorure d'iode, en réitérant l'injection si l'abcès se renouvelle, ce qui manque rarement d'arriver; et quand l'abcès est près de guérir, il emporte une petite quantité de liquide rougeâtre, séreux, employé ensuite comme liquide curatif chez d'autres animaux. Je dois avouer que je n'ai pas été heureux avec cette méthode, elle ne m'a nullement réussi, n'en ayant pas, du reste, renouvelé les expériences à cause du très peu de sérum qu'on arrive à obtenir de cette façon.

La suppuration, on le sait, n'étant pas dans la plupart des cas produite par une seule variété de microbes pyogènes, mais au contraire, par l'assemblage de différentes espèces de ces coccus, j'ai cherché à immuniser les animaux avec les produits d'un pus naturel. Par conséquent, j'ensemençai plusieurs flacons de bouillon glycosé de deux variétés de pus, dont l'une contenait, à la fois le staphylococcus pyogenes aureus et le streptococcus pyogenes et l'autre le même streptococcus mêlé au staphylococcus pyogenes albus et c'est avec les toxines de ces cultures que j'ai immunisé les animaux. Le liquide employé a été de temps à autre examiné au moyen de cultures sur plaques de gélose et j'ai pu constater que ces cocci poussent très bien en association et que les toxines, en vieillissant, deviennent hypertoxiques.

Un expérimentateur, qui après moi s'est occupé de l'immunisation contre le streptococcus pyogenes, a remarqué que le sérum du sang, extrait des animaux immunisés de la sorte, est efficace aussi contre les processus érysipélateux, mais, d'après mes recherches (*Contribuzione all'etiologia della Pioemia con ricerche comparative sullo streptococcus pyogenes ed erysipelatis. Riforma Medica*, 1894), je suis convaincu (au moins jusqu'à preuve décisive contraire) que le streptococcus erysipelatis n'est qu'une individualité spécifique du streptococcus pyogenes; j'ai cru pouvoir me servir, en préparant du sérum anti-érysipélateux, de plusieurs échantillons de streptococcus erysipelatis, isolés du liquide des phlyctènes des malades. Les résultats ont été positifs.

4° *Persistance ou non-persistance de l'immunité conférée par les toxines ou par les sérums.* — La question de savoir si les inoculations de toxine, ou de sérum antipyogènes vont conférer chez les animaux une immunité absolue ou temporaire a été longtemps l'objet de mes recherches. Ayant donc pratiqué, chez un animal, une inoculation qui me permit de le croire parfaitement immunisé, je l'ai laissé en repos quarante jours durant, après quoi je lui ai injecté une dose mortelle de poison. La première fois l'animal résista, mais deux mois après, une inoculation identique étant renouvelée, il succomba. Cette expérience, reproduite plusieurs fois, a toujours donné les mêmes résultats. En outre, un certain nombre d'animaux furent soumis, plusieurs jours durant, à une inoculation de sérum antipyogène et puis laissés en repos une trentaine de jours; après ce délai ils reçurent une nouvelle inoculation du poison à dose mortelle. La mort fut le résultat de cette série d'expériences et cela dans un délai plus bref encore. Par ces expériences il me semble assez établi que l'immunisation des tissus , invoquée par la vaccination contre les toxines, est un fait d'une certaine durée et qu'une telle immunité se base précisément sur une modification du tissu occasionnée par l'activité cellulaire, activité qu'on doit considérer comme un mode de réaction. Au contraire l'immunité par le sérum, provoquée avec du sérum immunisant étant due à une modification des humeurs déterminée par l'inoculation, est plus passagère que l'autre. A l'autopsie, chez tous les animaux sacrifiés après immunisation, les tissus se montrèrent à l'examen macroscopique parfaitement normaux, sans la plus petite marque de cachexie, de même que chez quelques-uns de ces animaux auxquels la cure fut prolongée plusieurs mois. De même, chez les autres animaux soumis à des inoculations de sérum antipyogène un résultat analogue a été constamment observé.

5° *Pouvoir préventif et curatif de ce sérum.* — La possibilité de neutraliser *in vitro* avec une petite dose de sérum une quantité donnée de culture ou de toxine étant déjà établie pour d'autres infections, il fallait voir si les choses se passaient de même avec des micro-organismes pyogènes. J'ai répété

donc ces recherches, d'autant plus que la méthode m'offrait assez de garanties pour décider de la valeur du sérum. Voilà mon procédé. J'ai d'abord additionné 10 cc. de bouillon stérile d'1 cc. de toxine hypertoxique en y mêlant ensuite le sérum antipyogène à la dose de 1/10 cc. J'ai laissé après cela reposer le mélange pendant un laps de temps variant de 5', 10', 15', ou bien, 1, 2, 6, 12, 24 heures (après quoi la durée du temps n'a pas d'influence); j'en ai prélevé 1 cc. que j'ai inoculé aux cobayes qui restaient vivants. Une autre expérience à ce sujet est la suivante : à 10 cc. de bouillon stérile était mêlé 1 cc. d'une culture très virulente à laquelle j'ajoutais 1/100 ou 1/50 cc. de sérum; à peine le mélange était-il fait que j'ensemençais après un délai de 24 heures une trace sur de la gélose stérile, maintenue ensuite plusieurs jours durant à 37°. La gélose dans la plupart des cas est restée stérile. Les animaux étaient immunisés, après quoi on les saignait à la manière habituelle, toute précaution antiseptique prise. On gardait le sang trois jours dans un appareil à glace et ensuite à l'aide d'une pipette stérilisée on recueillait le sérum auquel on avait soin d'ajouter 0,50 p. 100 de phénol et après filtration il était gardé dans des récipients en verre de couleur et dans un lieu frais.

Avec ce sérum beaucoup d'expériences furent faites, afin d'évaluer le pouvoir préventif et curateur contre les infections pyogènes. J'ai adopté dans mes expériences soit la méthode de Behring, soit celle de Roux; une injection de sérum était pratiquée au préalable en proportion du poids de l'animal, je faisais douze heures après des injections de 0,25 cc. de cultures très virulentes de microcoques pyogènes, par la méthode de Behring; d'autre part, j'injectais à des cobayes le décuple de la dose mortelle la plus petite, avec l'addition de sérum en proportions véritables (1 cc. toxines; 1 cc. sérum).

Méthode de Behring :

Cobaye	332	gr.	0.1	cc.	toxine de	60 jours	0.1	cc.	de sérum.	Résiste.
—	343	—	—	—	—	—	0.0075	—	—	—
—	340	—	—	—	—	—	0.001	—	—	—
—	322	—	0.2	—	—	—	0.0075	—	—	Mort.

Méthode de Roux :

Cobaye	334 gr.	0.25 cc.	toxine de 60 jours	1/1000	de sérum.	Résiste
—	422 —	0.50 —	— —	1/10000	—	—
—	431 —	0.25 —	— —	1/50000	—	—
—	427 —	0.25 —	— —	1/100000	—	Mort.

En outre j'ai pratiqué encore d'autres expériences, en particulier les suivantes : Plusieurs lapins inoculés d'abord avec du sérum antipyogène furent ensuite soumis à des inoculations de cultures de coccus sans effet. Chez d'autres animaux, après des injections préalables de sérum, des opérations chirurgicales furent opérées (laparotomie, blessures) avec une négligence parfaite à l'égard de l'antisepsie et tous les sujets guérirent à l'exception d'un seul, qui, opéré de néphrectomie, succomba peu d'heures après. D'un autre côté, différentes opérations furent pratiquées chez des animaux déjà immunisés et avec des résultats favorables.

Enfin, d'autres fois, j'ai pratiqué des opérations, négligeant toujours toute précaution antiseptique, suivies par des inoculations de sérum et, même dans ces cas, la guérison des blessures n'a pas manqué. D'autre part, au contraire, les inoculations de sérum, faites après que des infections locales avaient éclaté furent toujours suivies de guérison, dans les infections généralisées et une seule fois dans deux cas d'abcès chauds. Les mêmes faits se sont vérifiés avec le sérum anti-érysipélateux, qui est à la fois curatif et préventif, aussi bien pour les processus locaux érysipélateux que dans les infections générales.

6° *Efficacité du sérum anti-érysipélateux dans les affections septiques puerpérales expérimentales.* — Les preuves cliniques de l'efficacité du sérum anti-érysipélateux contre les infections puerpérales sont toujours peu nombreuses; et c'est à cause de cela que j'ai essayé à cet égard des expériences sur les animaux. Les opinions sur l'étiologie de la fièvre puerpérale sont actuellement conformes. Winchel. (*Arch. für Gy.*, p. 169, 1887) en effet, Doyen (*Dict. Gerel. für Gy.* p. 78), Busum (*Arch. fur Gyn.*, Bd XXXIV, 1889). Fiessinger (*Gaz. Méd.*, 1889) tombent d'accord en admettant que cette infection est causée par le streptococcus

érysipélateux. Voilà donc ce que je peux ajouter par mes propres observations.

Chez plusieurs lapines et à quelques chiennes je fis des inoculations, dans la cavité de la matrice, de petites quantités de culture de streptococcus erysipelatis, elles restèrent sans aucun effet. A la suite de ce résultat, je songeais à faire avant les inoculations microbiennes, des lésions de la muqueuse utérine, soit des lésions physiques (brûlures, déchirements), soit chimiques (cautérisation au nitrate d'argent, ammoniaque, acide) et à faire pénétrer ensuite dans la cavité de la matrice un peu de culture de streptococcus erysipelatis, cherchant ainsi à réaliser les mêmes conditions dans lesquelles l'infection se produit spontanément. Ceci étant fait, des animaux soumis à l'expérience ont présenté vingt-quatre heures après un accroissement de température ; de l'orifice du vagin sortait, particulièrement chez les chiennes, un liquide blanc jaunâtre, purulent, fétide, les organes génitaux externes étaient enflés, tuméfiés, rouges. Les animaux refusaient toute nourriture, avaient parfois des vomissements et de la diarrhée et succombaient huit à dix heures après. A l'autopsie on remarquait les lésions d'une septicémie péritonéale. Si, au contraire, l'inoculation de sérum anti-érysipélateux était faite tout de suite après celle de la toxine dans la matrice, on ne provoquait qu'un léger processus local d'inflammation, dû seulement au traumatisme, sans aucune infection générale.

Le mélange de toxine et de sérum restait entièrement inoffensif, si la proportion était de 0,1 cc. à 0,001 cc. Il est une autre remarque à faire, qui est la suivante. Si on retardait l'injection de sérum, jusqu'au moment où les phénomènes de l'infection allaient paraître, les animaux présentaient une amélioration sensible, si bien qu'après une deuxième et parfois une troisième (très rarement après la quatrième), on pouvait les dire guéris. Le sérum, par contre, ne donnait pas d'effet, si on l'injectait à l'instant où les phénomènes de la maladie étaient tellement accusés que l'organisme ne pouvait pas offrir la plus petite résistance. Au contraire, si les injections étaient pratiquées un peu avant le traumatisme local et l'ino-

culation de la toxine, sans cependant les pratiquer à un moment trop éloigné dudit traumatisme, la maladie se présentait alors dans tout son éclat. On obtenait alors des effets favorables.

Conclusions. — Dans la suite de ces recherches, j'ai eu l'occasion, comme on vient de le voir, d'étudier plusieurs faits qu'il est bon de récapituler nettement au point de vue des résultats.

1° La méthode que j'ai adoptée pour l'immunisation répond bien au but, avec l'avantage d'épargner beaucoup de temps.

2° Les cultures des microbes pyogènes, d'abord acides, deviennent plus tard alcalines pendant la période où les toxines sont hypertoxiques, la réaction demeurant ensuite toujours constante.

3° Pour obtenir des toxines hypertoxiques, il faut cultiver les coccus ou dans le bouillon glycosé, ou dans une solution de bouillon et de sérum de sang.

4° On peut arriver à immuniser des animaux contre les microbes pyogènes et contre le streptococcus erysipelatis à l'aide d'inoculations de cultures virulentes de ces coques.

5° On peut cultiver en même temps des variétés différentes de microbes pyogènes, ceux-ci non seulement se multiplient, mais donnent encore des toxines, qui ont leur pouvoir immunisant, de même que le sérum, extrait des animaux immunisés, a un pouvoir curatif et préventif à la fois.

6° Les chiens, les lapins, les cobayes sont susceptibles d'être immunisés : les premiers résistent mieux et réagissent plus fortement aux toxines, donnant, à cause de cela, un sérum plus actif.

7° Comme il arrive dans les autres immunisations artificielles, celle que l'on obtient contre les microbes pyogènes n'a qu'une action passagère.

8° Pendant l'immunisation, les animaux présentent des phénomènes de réaction et ils peuvent y succomber, mais, s'ils recouvrent leurs forces, ils sont à même de supporter des inoculations de poison à grandes doses, ne décelant pas, parfois, durant toute la période d'immunisation le moindre symptôme de maladie.

9° Le sérum des animaux immunisés est donc d'un pouvoir neutralisant *in vitro*, soit sur les toxines soit sur les cultures.

10° Ce sérum réussit comme préventif et curatif contre le processus pyoseptique.

11° Les toxines du streptococcus erysipelatis agissent en immunisant et le sérum des animaux est également préventif et curatif, aussi bien pour les formes limitées d'érysipèle que pour la forme de l'infection générale.

12° Les inoculations intra-utérines de cultures de streptococcus erysipelatis, lorsque la muqueuse est intacte, ne donnent pas d'effets pathogènes. Mais si, au contraire, on pratique une excitation d'ordre physique, chimique ou bien mécanique de façon à provoquer un traumatisme quelconque sur la muqueuse utérine, portant ensuite à son contact une certaine quantité de culture, des symptômes généraux vont survenir, semblables en tous points à ceux qu'on observe dans les infections puerpérales.

13° Le sérum anti-érysipélateux a un pouvoir préventif et curatif dans les processus puerpéraux ; seul, il est sans aucune action lorsque le processus est tellement avancé que l'organisme a perdu toute énergie de réaction.

Cette route étant une fois tracée, j'ai l'intention d'essayer l'immunisation des animaux de grande taille, afin de pouvoir ainsi disposer d'une certaine quantité de sérum, suffisante à entreprendre des expériences cliniques.

A MM. Armanni et Albini qui m'ont rendu ce travail facile j'adresse ici mes sincères remerciements.

Naples, 20 novembre 1895.

IV

INFLUENCE DE LA GLYCOSE

SUR LE POUVOIR PYOGÈNE ET LA VIRULENCE GÉNÉRALE DU STAPHYLOCOCCUS PYOGENES AUREUS

Par le Dr **Joseph NICOLAS**
Ex-interne des hôpitaux de Lyon. Sous-directeur du bureau d'hygiène.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING)

Depuis 1888, les expériences célèbres d'Otto Bujwid[1] ont laissé gravée dans la plupart des esprits, comme un fait démontré, l'action favorisante que la glycose exercerait sur le pouvoir pyogène du staphylococcus aureus. Cette idée ne devait d'ailleurs pas rester cantonnée au domaine pathologique de ce microbe pyogène, et bientôt, par cet esprit de généralisation que l'on retrouve à chaque pas dans les sciences médicales, la présence du sucre était considérée comme apportant une aide puissante aux différents agents pathogènes dans leurs manifestations multiples au sein de l'organisme vivant.

Une telle opinion était d'autant plus séduisante qu'elle apportait la démonstration expérimentale et l'explication très simple des redoutables complications purulentes ou septiques que l'on voit si fréquemment survenir dans l'évolution du diabète sucré, et cadrait ainsi pleinement avec des faits cliniques depuis longtemps établis.

Cependant les résultats expérimentaux de Bujwid n'ont pas été sans soulever de contestations, et bien que la plupart

1. Le sucre de raisin comme cause de la suppuration par le staphylococcus aureus. *Centralblatt für Bakt.*, t. IV, 1888.

des traités classiques donnent encore actuellement ses conclusions comme absolument avérées, la lecture des différents mémoires originaux qui traitent de la question, laissent dans une assez grande perplexité.

En effet, si Karlinski[1], si Ferraro[2] confirment pleinement les expériences de Bujwid, d'autres auteurs, Grawitz et de Bary[3], Steinhaus[4], Herman[5], nient toute influence favorisante de la glycose sur la suppuration.

En présence d'opinions aussi contradictoires, à laquelle donner la préférence?

C'est avec l'espoir d'apporter un peu de lumière dans le débat, que, sous l'inspiration de notre maître, M. le professeur agrégé Courmont, nous avions entrepris les quelques expériences que nous rapportons ici.

La glycose favorise-t-elle oui ou non l'action pyogène du staphylocoque ? Tel était tout d'abord le problème à résoudre; mais un deuxième ne tardait pas à se venir greffer sur le premier. En effet, Karlinski[6] avait déjà constaté l'absence constante d'infection générale lors de la formation d'abcès par le staphylocoque sous l'influence du sucre, tandis qu'il la trouvait trois fois sur cinq animaux témoins.

Existerait-il donc un rapport entre les modifications du pouvoir pyogène du staphylocoque et son degré de virulence sous l'influence de la glycose? En termes plus précis : la glycose favoriserait-elle le pouvoir pyogène de cet agent, au détriment de sa virulence? Ce ne serait là d'ailleurs que l'application à un cas particulier du principe général du professeur Bouchard sur la relation entre la résistance ou la protection de l'organisme, et l'intensité de la lésion locale.

Quoi qu'il en soit, le but de nos recherches devenait double. La glycose favorise-t-elle la production de pus par le

1. Karlinski, *Centralblatt für Bakt.*, 1888.
2. Ferraro, Action du glucose sur la virulence du staphylococcus pyogenes albus. *Rivista clinica e terapeutica*, 1889.
3. Grawitz et de Bary, *Virchow's Archiv*, 1887.
4. Steinhaus, L'étiologie des suppurations aiguës. *Litterarich Kritische experimentalle und klinische Studien*. Leipzig, 1889.
5. M. Herman, De l'influence de quelques variations du terrain organique sur l'action des microbes pyogènes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1891.
6. Karlinski, *loc. cit.*

staphylocoque? La glycose modifie-t-elle la virulence de cet agent?

Le staphylocoque employé au cours de nos recherches provenait de l'ensemencement sur gélatine d'un pus recueilli sur un malade atteint d'ostéomyélite aiguë, opéré dans le service de M. le professeur Ollier. Après constatation de la pureté de la culture, on l'a reportée en bouillon et c'est de générations successives dans ce milieu que nous nous sommes constamment servi. L'inoculation de doses de ces cultures âgées de trois jours en moyenne variant de un quart de centimètre cube à 1 centimètre cube, nous a donné un coefficient de suppuration supérieur à un demi-centimètre cube, mais inférieur à trois quarts de centimètre cube.

C'est donc à la dose de un demi-centimètre cube que nous nous sommes arrêté pour les inoculations. Cependant comme nos expériences se sont échelonnées sur un assez long espace de temps, dans les dernières en date, les premières rapportées dans ce mémoire, l'atténuation du staphylocoque employé nous obligea à élever la dose à un centimètre cube.

Nous avons tout d'abord répété aussi exactement que possible les expériences de Bujwid ; puis dans quatre séries d'expériences personnelles nous avons cherché à établir :

1° L'action du sucre injecté dans le tissu cellulaire en même temps que le staphylocoque;

2° L'action du sucre injecté dans le sang, sur le staphylocoque inoculé simultanément dans le tissu cellulaire;

3° L'action du sucre injecté dans le sang, sur le staphylocoque également injecté dans le sang;

4° L'action du sucre injecté dans le sang plusieurs jours avant et après l'injection du staphylocoque dans le tissu cellulaire, cherchant à placer ainsi l'organisme sous l'influence constante du sucre, pour se rapprocher autant que possible de ce qui se passe chez les diabétiques.

Nous rapporterons *in extenso* les observations des animaux mis en expérience pour permettre de suivre exactement la marche des phénomènes et d'apprécier ainsi, avec leur complexité, la difficulté où l'on se trouve d'en tirer des conclusions précises.

I. — REPRODUCTION DES EXPÉRIENCES DE BUJWID

Nous tenons à faire remarquer dès le début que nous ne nous sommes point placés dans des conditions absolument identiques à celles de Bujwid. En effet, tandis que cet auteur inoculait ses animaux à des cultures sur agar, diluées dans du bouillon ou dans une solution stérilisée de sucre de raisin, nous ne nous sommes constamment servi que de cultures en bouillon, diluées soit dans de l'eau distillée stérilisée pure, soit dans de l'eau distillée stérilisée additionnée également de sucre de raisin en quantités variables suivant les cas.

Dans ces conditions, les expériences de Otto Bujwid répétées une première fois en inoculant aux lapins un demi-centimètre cube de culture en bouillon de staphylocoques le 26 juillet 1894, n'ont donné à la date du 2 août que des résultats absolument négatifs (expériences I et II). Les animaux observés à la suite, pendant une quinzaine de jours, n'ont présenté ni abcès, ni tuméfaction locale, et cela sans atteinte appréciable de l'état général.

On recommence le 2 août toutes ces expériences sur de nouveaux lapins.

Exp. III. — *Injection dans le tissu cellulaire d'une culture de staphylocoques diluée dans de l'eau distillée, sucrée à 25 p. 100.*

Bujwid inoculant un lapin avec des staphylocoques dilués dans 1 cc. de solution stérilisée de sucre de raisin à 25 p. 100 obtient au cinquième jour un gros abcès contenant de l'aureus absolument pur, tandis qu'un lapin témoin inoculé avec la même quantité de staphylocoques diluée dans la même quantité d'eau stérilisée, additionnée de 0gr,5 p. 100 de bouillon salé de Koch, un rat et une souris ayant reçu une solution à 25 p. 100 de sucre de raisin stérilisée, sont restés absolument sains et sans abcès.

Nous avons inoculé deux lapins, l'un avec 1 cc. de cul-

ture diluée dans 2 cc. d'eau stérilisée, l'autre avec 1 cc. de culture diluée dans 2 cc. d'une solution de glycose à 25 p. 100.

Voici leurs observations :

2 *août* 1894. — *Lapin* A, témoin, est inoculé dans le tissu cellulaire avec 1 cc. de culture en bouillon diluée dans 2 cc. d'eau stérilisée pure.

Lapin B, sucré, reçoit de même dans le tissu cellulaire 1 cc. de la culture de staphylocoques, âgée de 9 jours, diluée dans 2 cc. d'une solution de glycose à 25 p. 100.

5 *août*. — *Lapin* A, présente au point d'inoculation un noyau induré du volume d'une aveline.

Lapin B, petit point induré du même volume que sur le lapin précédent.

7 *août*. — Même état.

10 *août*. — Mort du *lapin* A témoin, non sucré, avec au point d'inoculation un petit abcès pas si gros qu'une aveline. Rien ailleurs, sauf quelques points de congestion pulmonaire.

Le *lapin* B, sucré, présente toujours le même noyau induré, pas plus volumineux.

14 *août*. — Même état.

20 *août*. — L'abcès signalé précédemment a peu à peu augmenté de volume, il est aujourd'hui de la grosseur d'une petite noix.

29 *août*. — L'abcès a encore grossi, il atteint le volume d'un œuf de poule.

On sacrifie l'animal; l'abcès de la cuisse contient du pus épais, bien lié. Rien ailleurs.

En résumé, le lapin témoin est mort en huit jours avec un petit abcès; le lapin inoculé avec le staphylocoque dilué dans la solution sucrée, a présenté un abcès devenu volumineux tardivement avec une survie probablement indéfinie, puisque nous avons dû sacrifier cet animal vingt-sept jours après l'inoculation.

Cette expérience n'est pas d'une interprétation très facile. Un fait cependant paraît évident, c'est la virulence plus grande du staphylocoque chez le lapin témoin qui est mort en huit jours, alors que l'autre a continué à garder un bon état général. Mais que conclure pour le pouvoir pyogène?

Si nous nous reportons dans l'exposé de l'expérience à la date du 10 août, jour de la mort du lapin témoin, nous voyons que les deux animaux avaient au point d'inoculation une

petite collection de volume sensiblement égal. Si donc le lapin soumis à l'influence du sucre a présenté un abcès très volumineux, ce n'est que grâce à sa longue survie car jusqu'à la mort du témoin les abcès paraissaient suivre chez tous deux une marche parallèle.

En ajoutant que dans les expériences de Bujwid, c'est au bout de cinq jours que les abcès s'étaient développés volumineux sous l'influence du sucre, nous ne pouvons pas dire que la pyogénèse ait été favorisée dans notre cas. Nous sommes loin des résultats présentés par Bujwid : suppuration sous l'influence du sucre alors que l'animal témoin est resté *sain et sans abcès*. En revanche elle paraît en faveur des idées exprimées par Karlinski, quoique la mort de notre lapin soit imputable à une septicémie, et non à une infection purulente générale comme dans les cas rapportés par cet auteur.

Ainsi, diminution de la virulence, sans modification du pouvoir pyogène, telle peut être la conclusion brutale de notre expérience.

Exp. IV. — *Injection dans le tissu cellulaire d'une culture de staphylocoques diluée dans de l'eau distillée, sucrée à 12 p. 100. — Injection pendant quatre jours consécutifs au point d'inoculation de 1 cc. d'une solution sucrée à 12 p. 100.*

Dans une autre série d'expériences, Bujwid inocule deux lapins sous la peau avec 1 cc. de culture très diluée de staphylocoques dans une solution de sucre de raisin à 12 p. 100. Puis l'un reçoit journellement pendant quatre jours au point d'inoculation une seringue de Pravaz de solution sucrée à 12 p. 100; l'autre une solution à 0,5 p. 100 de bouillon de Koch. Un gros abcès survint chez le premier, le second resta sain. Cette expérience était schématique; nous l'avons répétée aussi exactement que possible.

2 *août* 1894. — On injecte à deux lapins dans le tissu cellulaire sous-cutané, 1 cc. de culture en bouillon de staphylococcus pyogenes aureus, âgée de 9 jours, dilué dans 1 cc. de solution de sucre à 12 p. 100.

Lapin A, témoin, reçoit au même point pendant quatre jours de suite 1 cc. d'eau distillée stérilisée.

Lapin B, sucré, reçoit de même 1 cc. d'eau distillée stérilisée additionnée de 12 p. 100 de sucre de raisin.

5 *août*. — On n'a rien constaté d'anormal jusqu'à présent. Aujourd'hui :

Lapin A présente au point d'inoculation une petite induration de la grosseur d'une noisette ;

Lapin B a un abcès du volume d'une noix.

7 *août*. — *Lapin* A. Lésion stationnaire.

Lapin B. Abcès volumineux, 9 à 10 fois la grosseur de l'induration constatée chez le témoin.

8 *août*. — *Lapin* A est mort cette nuit. On trouve au point d'inoculation un petit noyau induré. A l'ouverture, c'est un petit foyer de pus caséeux très épais.

Lapin B est mort ce soir à 4 heures. Localement, abcès six à sept fois plus volumineux que celui du lapin témoin; pus épais et concret.

On ne constate ni chez l'un ni chez l'autre d'altérations macroscopiques des reins, foie, poumons, cœur, etc.

En résumé dans les deux cas il y a eu production d'abcès; la seule différence consiste dans une question de degré; abcès plus volumineux sur le lapin soumis à l'action de la glycose, la virulence ne paraissant pas modifiée puisque les deux lapins sont morts à peu près dans le même laps de temps, avec survie légère cependant de celui qui présentait le plus volumineux abcès.

Cette expérience, quoique n'étant pas aussi schématique, est absolument comparable à celle de Bujwid et peut être considérée comme confirmative.

EXP. V. — *Injection dans le tissu cellulaire d'une culture de staphylocoques. Lorsqu'on commence à percevoir un noyau induré, on injecte à ce niveau une solution de glycose.*

Opérant dans ces conditions Bujwid injecte à un lapin sous la peau une culture de staphylocoques diluée dans une solution de sucre à 12 p. 100. Après trois jours il constate au point d'inoculation l'apparition d'un noyau induré. A la suite, l'animal reçoit quotidiennement à ce niveau pendant trois jours, une seringue d'une solution de sucre à 12 p. 100. On ne constate pas la formation d'abcès.

Nous avons répété cette expérience, mais en injectant une

solution de sucre un peu plus concentrée, 20 p. 100. Nous n'avons également pas produit d'abcès.

2 *août* 1894. — Injection dans le tissu cellulaire sous-cutané du dos, de 1 cc. de culture en bouillon de staphylococcus pyogenes aureus âgée de 9 jours.

5 *août*. — Production d'un petit noyau induré de la grosseur d'un pois.

Injection locale de 1 cc. de solution de glycose à 20 p. 100. On fait cette injection quatre jours de suite.

10 *août*. — Le point induré diminue de plus en plus le volume.

14 *août*. — Induration à peine perceptible.

Vers la fin du mois d'août, on ne constate plus rien au point d'inoculation.

Cette expérience est absolument confirmative de celle de Bujwid.

Enfin cet auteur a vu qu'après l'injection du sucre dans la veine de l'oreille et celle de staphylocoques sous la peau, il se développe chez le lapin une gangrène cutanée locale qui rappelle à peu près les ulcères des diabétiques. Nous avons également répété cette expérience à trois reprises successives et les résultats en sont exposés complètement dans la deuxième série d'épreuves rapportées plus loin. Sans vouloir insister maintenant sur les particularités de ces inoculations, nous pouvons dire que nous avons observé chez les animaux soumis à l'influence du sucre une infiltration œdémateuse séro-hématique énorme au point d'inoculation. Cet accident, sans être comparable à la gangrène cutanée observée par Bujwid, n'en indique pas moins une action locale du staphylocoque, particulièrement énergique dans ces conditions; action qui aurait bien pu aboutir à la gangrène, si les animaux n'avaient pas été rapidement emportés par la septicémie.

En somme, si nous comparons maintenant nos résultats à ceux obtenus par Bujwid, nous voyons que nos expériences, sans avoir la netteté schématique de celles rapportées par cet auteur, n'en plaident pas moins dans leur ensemble en faveur des idées soutenues par lui. Mais, avant de nous prononcer, qu'il nous soit permis d'exposer et de discuter les faits beaucoup plus nombreux que nous avons observés

nous-même dans le laboratoire de M. le professeur Arloing.

Comme nous le disions plus haut, nous les avons classés en quatre séries que nous allons maintenant étudier.

II

EXPÉRIENCES ORIGINALES

PREMIÈRE SÉRIE

Sucre de raisin et staphylocoques injectés simultanément dans le tissu cellulaire sous-cutané. Sucre dilué en excès dans la culture de staphylocoques au moment de l'inoculation.

Cette première série comprend quatre expériences. Dans chacune d'elles, deux lapins ont été inoculés ; l'un comme témoin, simplement avec la culture de staphylocoques ; l'autre avec la même dose de la même culture, additionnée de sucre en excès.

Nous continuerons à désigner par la lettre A le lapin témoin, c'est-à-dire celui qui reçoit la culture pure de staphylocoques, et par la lettre B celui auquel on inocule la culture additionnée de sucre.

Exp. VI. — *Lapin* A. Témoin. — Reçoit dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse un demi-cc. de culture en bouillon de staphylocoques, sixième génération âgée de 6 jours.

Lapin B. — Sucré. — Reçoit un demi-cc. de la même culture dans laquelle on a dissous, immédiatement avant l'inoculation, du sucre de raisin en excès.

31 *janvier*. — Les deux lapins présentent un œdème considérable de la cuisse inoculée, sans abcès localisé.

Diarrhée profuse chez le lapin A témoin, qui paraît très malade.

1er *février*. — *Lapin* A. Témoin. Mort ce matin.

A l'autopsie, infiltration générale de la cuisse inoculée par une sérosité gélatiniforme avec piquetés hémorrhagiques dans le tissu cellulaire, sans trace d'abcès.

Sur le lapin B. — Sucré. L'œdème de la cuisse a notablement diminué ; cependant, il persiste de l'empâtement diffus de la cuisse et de la jambe qui sont rétractées. Pas de foyer suppuré appréciable.

4 *février*. — L'œdème a presque totalement disparu ; il s'est formé au point d'inoculation un petit abcès sous-cutané avec une eschare superficielle.

6 *février*. — Abcès très net remontant jusqu'à la racine de la cuisse, la peau est mortifiée à la surface sans être encore ulcérée.

8 *février*. — Même état.

23 *février*. — Mort du lapin B.

Volumineux abcès occupant la face interne de la cuisse, et empiétant sur la paroi abdominale. Pas d'abcès viscéral.

En résumé :

Lapin A. — Témoin. — Mort en trois jours de septicémie, sans abcès.

Lapin B. — Sucré. Abcès local en sept jours. Mort au vingt-sixième jour.

Cette observation présente un double intérêt; la mort rapide par septicémie du lapin témoin, et la mort au contraire tardive de celui soumis à l'action du sucre, avec formation d'un abcès volumineux au point d'inoculation.

Exp. VII. — 6 *février* 1894. — Deux lapins sont inoculés dans les mêmes conditions que les précédents avec une culture en bouillon de staphylocoques, huitième génération âgée de 3 jours.

Lapin A. — Témoin. Un demi-cc. de culture pure dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse.

Lapin B. — Sucré — un demi-cc. de la culture, saturée de sucre de raisin immédiatement avant l'inoculation.

8 *février*. — Sur les deux lapins, on observe le même aspect rouge des téguments de la cuisse, par vaso-dilatation active à ce niveau.

Les deux animaux maintiennent fléchie la patte inoculée. Ils sont tristes, abattus, et présentent une diarrhée abondante.

Lapin A. Témoin. — Est plus dyspnéique et semble plus malade que l'autre.

10 *février*. — *Lapin* A. Témoin. Ni abcès, ni gonflement localement ou à distance; la diarrhée a disparu.

Lapin B. Sucré. — Abcès de la cuisse inoculée, large de 2 centimètres sur une longueur de 5 centimètres environ suivant l'axe du membre. Diarrhée persiste.

12 *février*. — *Lapin* A. Gonflement leger de la cuisse inoculée sans abcès appréciable ni sphacèle.

Lapin B. — L'abcès a augmenté de volume ; tendance de la peau au sphacèle. Diarrhée.

16 *février*. — Jusqu'à ce jour, l'amaigrissement du lapin B est devenu extrême; l'abcès s'étend toujours.

On n'observe chez le lapin témoin que du gonflement diffus, sans abcès localisé.

21 *février*. — *Lapin* A. Il s'est formé un abcès de la grosseur d'une noix au point d'inoculation.

Lapin B. Abcès ouvert au dehors, après sphacèle de la peau.

25 *février*. — *Lapin* A. Abcès du volume d'un œuf de pigeon, sans tendance de la peau au sphacèle.

Lapin B. Mort ce matin. Vaste abcès sous-cutané, ayant envahi le tissu cellulaire de tout le membre depuis le pied jusqu'à la racine de la cuisse, et remontant sur l'abdomen jusqu'au voisinage des fausses côtes. Pas d'abcès articulaires ni viscéraux, sauf une traînée purulente dans le foie.

L'abcès présenté par le lapin A, témoin, est resté stationnaire un certain temps, puis sans s'ouvrir à l'extérieur, peu à peu il a diminué de volume et s'est résolu. Le 15 avril tout avait disparu.

En résumé : *Lapin* A, témoin. — Abcès en 5 jours. Guérison.

Lapin B, sucré, — abcès en 5 jours, très étendu, eschare, ouverture à l'extérieur, mort en 19 jours.

Expérience très probante en ce qui concerne l'action favorisante du sucre sur la pyogénèse, production de l'abcès en cinq jours, au lieu de quinze chez le lapin témoin. En revanche, dans ce cas, la virulence a subi une modification de même sens que le pouvoir pyogène.

Exp. VIII. — 29 *mars* 1894. — *Lapin* A pesant 1k,870 = témoin — reçoit un quart de centimètre cube de culture en bouillon de staphylocoque doré, douzième génération, âgée de 8 jours, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse.

Lapin B. — Poids 2 kilos. Reçoit dans les mêmes conditions un quart de centimètre cube de la même culture saturée de sucre de raisin.

31 *mars*. — Les deux lapins ont un peu de diarrhée sans lésions locales apparentes.

2 *avril*. — Le lapin A, témoin, est mort ce matin.

A l'autopsie, pas de lésions localisées, nulle trace d'abcès.

Congestion généralisée des viscères. L'intestin est plein d'un liquide légèrement teinté en rose.

Le lapin B, sucré, va bien; il tient en flexion la patte inoculée.

10 *avril*. — Le lapin B présente au point d'inoculation un volumineux abcès, de la grosseur d'un œuf de poule.

20 *avril*. — L'abcès paraît stationnaire; pourtant la peau tend à s'ulcérer.

2 *mai*. — Ouverture spontanée de l'abcès, écoulement d'un pus liquide, jaune, bien lié, abondant.

10 *mai*. — La fistule consécutive à l'ouverture de l'abcès, commence à se cicatriser.

25 *mai*. — Guérison complète du lapin B.

En résumé :

Lapin A, témoin, mort en 4 jours de septicémie sans lésions localisées.

Lapin B, sucré, abcès en 8 à 10 jours. Guérison.

Cette expérience confirme absolument la première de cette série, diminution de la virulence, action favorisante pour la pyogénèse, tel en est le schéma.

Exp. IX. — 4 *mai* 1894. — Lapin A. Témoin. Reçoit dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse un quart de centimètre cube d'une culture en bouillon de staphylocoque doré, provenant d'un abcès produit expérimentalement sur le lapin; troisième génération, âgée de 4 jours.

Lapin B. Sucré. Reçoit également un quart de centimètre cube de la même culture, saturée de sucre de raisin.

5 *mai*. — Les lapins ne présentent aucun accident.

6 *mai*. — Gonflement notable de la cuisse inoculée chez les deux animaux, sans collection limitée.

7 *mai*. — Les deux lapins paraissent très malades; cependant le lapin A, témoin, est plus touché; il reste étendu dans sa cage, et ne réagit que très peu aux excitations. Tout deux ont de la diarrhée.

Localement on constate chez le lapin témoin un gonflement diffus de la cuisse; gonflement plus limité, de la grosseur d'une noix sur le lapin sucré.

8 *mai*. — Le lapin témoin A est mort ce matin.

A l'autopsie : gonflement œdémateux et infiltration séro-sanguinolente de la cuisse inoculée, avec décollement des interstices musculaires, sans pus. L'infiltration remonte jusque sur la paroi abdominale.

Le lapin B, sucré, paraît très mal, et l'on constate localement un abcès assez gros, dont on peut évaluer le volume à celui d'un œuf de poule.

Mort de ce lapin, à 6 heures du soir.

A l'autopsie : localement, on trouve une collection suppurée du volume d'une noix, et tout autour infiltration considérable des tissus par sérosité louche. Congestion générale et intense des organes internes.

En résumé :

Lapin A, témoin, mort en trois jours et demi sans abcès, mais avec infiltration sero-hématique des tissus de la cuisse,

Lapin B, sucré, mort en quatre jours, abcès local.

Cette dernière observation est encore démonstrative de l'action favorisante du sucre sur la production du pus. En effet, le lapin soumis à l'influence du sucre, a présenté, dès le troisième jour, un abcès nettement collecté, alors que le témoin est mort en 3 jours et demi sans pus. Mais encore dans ce cas nous retrouvons sur le lapin témoin cette infiltration œdémateuse de la cuisse inoculée, déjà observée dans l'expérience VI.

Bien que moins nette que dans les autres observations, on constate également une légère diminution de la virulence sous l'influence du sucre.

Jetons un coup d'œil d'ensemble sur les résultats de cette première série. Pour plus de clarté, on peut les schématiser en un tableau :

VI	Action du sucre injecté *in loco*.	Sur pyogénèse = +
	avec les staphylocoques. . . .	Sur virulence = —
VII	Action du sucre injecté *in loco*.	Sur pyogénèse = +
	avec les staphylocoques. . . .	Sur virulence = +
VIII	Action du sucre injecté *in loco*.	Sur pyogénèse = +
	avec les staphylocoques. . . .	Sur virulence = —
IX	Action du sucre injecté *in loco*.	Sur pyogénèse = +
	avec les staphylocoques. . . .	Sur virulence = —

Dans lequel (+) représente action favorisante, et (—) action défavorable du sucre. Si nous nous contentons de considérer les faits brutalement, on trouve quatre fois sur quatre, une augmentation du pouvoir pyogène ; trois fois une diminution et une fois seulement une augmentation de la virulence du staphylocoque, et ces résultats sont absolument favorables à la théorie soutenue par Bujwid. Mais si l'on veut entrer dans l'étude détaillée des observations, l'interprétation n'est plus aussi facile. En effet, si l'action favorisante sur la pyogénèse est hors de doute dans les expériences VII et IX, où les lapins soumis au sucre étaient porteurs d'abcès, alors que les témoins encore vivants n'en présentaient aucune trace ; dans les expériences VI et VIII, si les animaux sucrés ont présenté des collections purulentes, ce n'est qu'à la longue, alors que les témoins étaient morts

de septicémie depuis longtemps, et rien ne prouve que ces derniers n'en eussent pas présenté tout autant s'ils avaient survécu pendant un temps suffisant. Quoi qu'il en soit, sur quatre expériences, deux sont démonstratives; deux sont douteuses, mais non négatives; nous nous croyons donc en droit de conclure d'après les deux premières, et de dire que, conformément aux idées de Bujwid, le sucre injecté simultanément avec le staphylocoque sous la peau paraît bien favoriser le pouvoir pyogène de cet agent.

Un second fait paraît hors de doute et indiscutable, c'est la diminution de la virulence du staphylocoque par l'addition du sucre au moment de l'injection; une seule expérience sur quatre est contradictoire. Faut-il y voir une application du principe de M. Bouchard que la lésion locale étant favorisée, l'infection générale est moins grave, nous ne le croyons pas. En effet, il est difficile de considérer la suppuration comme une lésion locale plus intense que cette infiltration séro-hémorrhagique considérable que nous retrouvons sur les témoins dans deux cas (exp. VI et IX), sur trois où la virulence paraît avoir été diminuée par l'action du sucre. Enregistrons donc le fait, en réservant son explication.

DEUXIÈME SÉRIE

Injection du sucre en solution dans le torrent circulatoire. — Inoculation simultanée du staphylocoque dans le tissu cellulaire sous-cutané.

Les expériences constituant cette série ont déjà été de notre part l'objet d'une étude sommaire à propos des résultats obtenus dans les mêmes conditions par Bujwid. Nous les rapportons *in extenso*.

Exp. X. — 13 *février* 1894. — Deux lapins sont inoculés dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse droite avec 1/2 c. c. de culture en bouillon de staphylocoque doré, 8[e] génération, âgée de trois jours.

Le plus gros des deux reçoit en même temps 10 c. c. d'une solution de sucre de raisin à 20 p. 100 dans la veine marginale de l'oreille.

Lapin A, témoin. — Staphylocoques purs dans le tissu cellulaire.

Lapin B, sucré. — Staphylocoques purs dans le tissu cellulaire et solution sucrée dans la veine.

14 *février.* — Lapin A ne présente rien d'anormal au point d'inoculation, mais l'animal est triste et abattu.

Lapin B. — Au niveau de la cuisse inoculée œdème mou, gardant l'empreinte du doigt, et très marqué jusqu'à la patte.

15 *février.* — Lapin A, mort le matin. — Légère infiltration séro-sanguinolente au point d'inoculation. Nombreuses ecchymoses dans les muscles sous-jacents et jusque dans les muscles de la paroi abdominale. L'intestin est fortement hyperémié.

Lapin B. — Œdème extrêmement accusé et gardant l'empreinte digitale dans tout le membre inférieur, sans abcès localisé ni pus visible.

16 *février.* — Lapin B. — L'œdème s'est accusé au point de faire rompre les téguments cette nuit; par les fissures s'étendant depuis l'extrémité de la patte, jusqu'à la racine de la cuisse, s'écoule en abondance de la sérosité sanguinolente sans pus. Cet animal paraît extrêmement malade.

A 6 heures du soir, ce lapin est mourant.

17 *février.* — Le lapin B est mort cette nuit.

A l'autopsie : Infiltration de toute la patte par une abondante sérosité gélatiniforme rosée, sans traces d'abcès ni localement, ni dans les différents organes.

En résumé :

Lapin A, témoin. — Mort en moins de quarante-huit heures, sans abcès, avec infiltration de sérosité peu abondante.

Lapin B, sucré. — Mort en quatre jours, sans abcès, mais avec une infiltration extrêmement abondante de sérosité au point d'inoculation.

Il y a nettement dans ce cas diminution de la virulence et prédominance des lésions locales sur le lapin sucré. Cette prédominance n'est-elle pas en réalité plus apparente que réelle, et due à la survie de l'animal soumis à l'influence du sucre ?

Non! car si nous nous reportons à la date du 15 février, jour de la mort du lapin témoin, nous voyons que déjà l'infiltration à peu près nulle chez ce dernier, était au contraire extrêmement intense chez l'autre. Nous le répétons, ce n'est évidemment pas là la gangrène observée par Bujwid dans les mêmes circonstances, mais en outre qu'il est vraisemblable que cet œdème séro-hématique énorme aurait abouti à la gangrène si la mort de l'animal n'était venue l'arrêter dans son évolution, cette expérience n'en est pas moins confirmative du principe émis par cet auteur.

Exp. XI. — 24 *férier* 1894. — Lapin A témoin, est inoculé avec 1/2 c.c. de culture ou bouillon de staphylocoques, 11e génération âgée de 3 jours, dans le tissu cellulaire de la cuisse.

Lapin B sucré, est soumis à la même inoculation. Il reçoit en outre 10 c.c. d'une solution à 20 p. 100 de sucre de raisin, dans la veine marginale de l'oreille.

27 *février*. — Les deux lapins présentent un léger œdème au point d'inoculation, mais paraissent bien portants.

2 *mars*. — Les deux lapins ont une diarrhée abondante et un état général grave. Rien encore localement.

4 *mars*. — Le lapin B sucré, est mort ce matin, avec beaucoup de diarrhée.

A la cuisse inoculée, on constate une petite tumeur sous-cutanée avec tendance de la peau au sphacèle.

A l'autopsie : infiltration considérable des tissus de la cuisse inoculée, par de la sérosité rosée. Pas d'abcès. Pas de pus.

Le lapin A témoin, présente un petit abcès au point d'inoculation.

5 *mars*. — Même aspect de la cuisse du lapin A, qu'il tient fléchie.

7 *mai*. — On sacrifie ce lapin. Gros abcès local, sans trace de suppuration ailleurs.

En résumé :

Lapin A témoin. Abcès formé en 7 jours, devenu très volumineux par la suite.

Lapin B sucré. Mort en 7 jours avec infiltration séro-sanguinolente locale abondante, sans abcès.

Comme dans l'expérience X de la même série, on est frappé par cette infiltration séro-hématique très accusée de la cuisse inoculée quoique moins considérable. Ce cas est donc confirmatif, d'autant plus qu'il y avait nettement tendance de la peau au sphacèle. Nous attirerons particulièrement l'attention sur ce fait que le sucre agissant ainsi par l'intermédiaire de la circulation, s'il favorise, s'il exagère les troubles vaso-moteurs œdème congestion, semble au contraire s'opposer à la suppuration, puisqu'au bout de sept jours, à la mort du lapin sucré qui présentait cette infiltration énorme du membre inoculé, sans traces de pus, l'animal témoin était porteur d'une petite collection suppurée très nette, qui n'a fait que se développer considérablement à la longue.

Exp. XII. — 29 *mars* 1894. Lapin A, témoin (1k,550) reçoit 1/4 c.c.

de culture en bouillon de staphylocoque doré, 12[e] génération, âgée de 8 jours, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la cuisse.

Lapin B sucre (2[k],300) subit la même inoculation. Il reçoit en outre dans la veine marginale de l'oreille 10 c.c. d'une solution de sucre de raisin à 20 p. 100.

31 *mars*. — Les deux lapins ont un peu de diarrhée, sans lésions locales.

2 *avril*. — Les deux lapins tiennent en flexion la cuisse inoculée.

5 *avril*. — Les deux lapins vont bien; mais tandis que le lapin A, témoin, ne présente plus aucun accident local notable, le lapin B sucré maintient toujours en flexion la cuisse inoculée; celle-ci présente d'ailleurs un volume presque double de celui de la cuisse opposée.

7 *avril*. — Le lapin A témoin a un bon état général; on sent au point d'inoculation un petit noyau induré de la grosseur d'une aveline.

Le lapin B sucré a un état général mauvais; il est triste, abattu, essoufflé, il crie dès qu'on le touche. La cuisse inoculée est absolument mmobilisée en flexion. Le gonflement à son niveau a encore augmenté, et a envahi le pli de l'aine. Il semble y avoir une vaste collection purulente étendue dans le tissu cellulaire sous-cutané.

10 *avril*. — Le lapin B sucré, est mort ce matin.

A l'autopsie : vaste collection purulente ayant envahi toute la face interne de la cuisse, débordant un peu sur la face externe et remontant vers la paroi abdominale. Pas de traces de suppuration osseuse, virulente ou articulaire.

Le lapin A témoin présente toujours au point d'inoculation le petit noyau dur constaté il y a trois jours; il ne paraît pas modifié; la cuisse est très mobile et le lapin s'en sert très bien. Pas de gonflement au voisinage, l'animal paraît se bien porter.

15 *avril*. — Le petit noyau induré diminue.

20 *avril*. — A peine le volume d'un pois.

30 *avril*. — Tout a disparu, sans ouverture et sans sphacèle.

En résumé :

Lapin A, témoin; petit abcès en huit à dix jours. Guérison par résolution spontanée.

Lapin B, sucré; vaste collection purulente en sept à huit jours. Mort le 12[e] jour.

Ces résultats sont fort différents de ceux obtenus dans les deux expériences précédentes. Nous ne constatons plus chez l'animal soumis à l'action du sucre cette infiltration si particulière sur laquelle nous avons insisté, mais bien la formation d'une vaste collection purulente, en sept à huit jours (laps de temps dans lequel les autres ne présentaient que de l'infiltration), avec mort au 12[e] jour. Le lapin témoin

a bien également un abcès, mais il est de petite dimension, s'est formé plus lentement, et il a disparu par résolution spontanée.

Réunissons encore en tableau les résultats de cette 2ᵉ série.

X	Action du sucre dans circulation sur staphylocoques dans le tissu cellulaire.	sur pyogénèse + sur virulence	douteux mais avec infiltration séro-hématique énorme par le sucre.
XI	Action du sucre dans circulation sur staphylocoques dans le tissu cellulaire.	sur pyogénèse sur virulence +	mais toujours infiltration œdémateuse avec tendance au sphacèle de la peau.
XII	Action du sucre dans circulation sur staphylocoques dans le tissu cellulaire.	sur pyogénèse + sur virulence +	Expérience contradictoire.

Deux expériences sur les trois sont à peu près identiques et conformes aux idées de Bujwid, la troisième est absolument contradictoire. Nous ne voyons guère la possibilité d'expliquer ce fait; nous nous contenterons de le signaler sans chercher à en tirer des conclusions qui ne pourraient être que fort hypothétiques. Toutefois, étant donnée la similitude des résultats obtenus dans les deux premières expériences, entre elles et avec celles de O. Bujwid, nous nous croyons permis de conclure dans leur sens. Le sucre introduit dans la circulation, lorsqu'on injecte en même temps des staphylocoques dans le tissu cellulaire, semble atténuer la virulence générale de cet agent pathogène et favoriser l'apparition d'accidents locaux très intenses, œdème séro-sanguinolent distendant tous les tissus, avec tendance au sphacèle.

Ce dernier phénomène demande cependant quelques restrictions dans la conclusion. En effet, si nous nous reportons à la première série, c'est précisément sur les lapins témoins que l'on a constaté une infiltration presque identique du tissu cellulaire. Il paraît donc bien difficile d'attribuer maintenant ces accidents uniquement à l'addition du sucre au staphylocoque.

TROISIÈME SÉRIE

Injection simultanée du sucre en solution et des staphylocoques dans le sang.

Ayant constaté par les expériences précédentes que le sucre semblait favoriser les accidents locaux dus à l'agent pathogène introduit dans le tissu cellulaire au détriment des accidents généraux et septicémiques, un problème intéressant se posait de lui-même à l'esprit, celui de savoir si le staphylocoque, introduit cette fois dans le sang en même temps que le sucre, donnerait lieu de préférence à des accidents pyohémiques par localisation et action pyogène prédominante, ou à de la septicémie.

Trois expériences ont été instituées dans le but d'éclaircir ce point : une sur des lapins adultes, les deux autres sur des lapins jeunes pour étudier l'influence possible du sucre sur la production de foyers d'ostéomyélite.

Exp. XIII. — 4 *mai* 1894. — Deux lapins adultes reçoivent chacun dans la veine marginale de l'oreille II gouttes de culture de staphylocoques pyogènes, 3e génération, âgée de 4 jours diluées dans 5 cc. d'eau distillée stérilisée.

Lapin A témoin reçoit simplement ce mélange.

Lapin B sucré reçoit ce même mélange, saturé de sucre de raisin.

7 *mai*. — Les lapins semblent seulement avoir un peu maigri jusqu'à présent; ils sont tristes.

8 *mai*. — Les deux lapins ont une diarrhée légère; le lapin A sucré paraît plus malade que le témoin.

Le lapin B sucré meurt à 5 h. 1/2 du soir. A l'autopsie : reins dégénérés, marbrés de gris jaunâtre et de rouge, farcis d'abcès miliaires; nombreux abcès disséminés dans les muscles. Rien au cœur ni aux poumons; foie normal. Rien dans les articulations.

9 *mai*. — Le lapin témoin paraît encore assez bien.

10 *mai*. — Le lapin témoin survivant est très malade, il réagit à peine aux excitations.

11 *mai*. — Le lapin A est trouvé mort ce matin dans sa cage; donc il a survécu au moins 50 heures au lapin sucré.

A l'autopsie : les reins sont parsemés d'abcès; on en trouve deux dans le muscle cardiaque, un dans le foie, et un au niveau d'une articulation chondro-sternale. Pas d'abcès musculaires, spléniques, pulmonaires ni squelettiques.

En résumé : lapin A témoin mort en 6 jours. Nombreux abcès disséminés.

Lapin B sucré mort en 4 jours. Abcès nombreux, également disséminés.

Donc, survie de 50 heures au moins du lapin A non sucré. De plus, les abcès se trouvant à peu près dans le même état au moment de la mort sur les deux sujets, bien que l'un soit mort deux jours plus tard, on est bien en droit de conclure que la pyogénèse aussi bien que la virulence ont été favorisées chez le premier, c'est-à-dire par le sucre.

Exp. XIV. — 16 *mai.* — Nous répétons l'expérience précédente avec de jeunes lapins âgés de 3 mois, pour étudier l'action du sucre sur le développement de l'ostéo-myélite.

Lapin A témoin reçoit dans la veine marginale de l'oreille I goutte de culture en bouillon de staphylococcus aureus, culture âgée de 4 jours. Cette goutte est diluée avant l'inoculation dans 4 cc. d'eau distillée stérilisée.

Lapin B sucré reçoit de même I goutte de la même culture diluée dans 4 cc. d'eau stérilisée, glycosée à saturation.

24 *mai.* — Jusqu'à présent nous n'avons pas constaté de tuméfactions articulaires ni osseuses sur ces deux lapins.

Mort du lapin A témoin.

A l'autopsie : on constate que cet animal est mort d'occlusion intestinale par brides inflammatoires péritonéales formées au niveau d'un abcès du foie du volume d'une amande, et siégeant près du bord libre. Au niveau de ces brides, l'intestin est presque totalement oblitéré n'admettant pas même une sonde cannelée et ne laissant passer qu'avec peine un petit stylet. Le rétrécissement est annulaire, très limité comme étendue (à peine 2 millimètres de longueur) au-dessus du rétrécissement, l'intestin est distendu par un liquide hémorrhagique, constitué par du sang presque à l'état de pureté, et qui se coagule à l'air libre. Au-dessous, les anses intestinales sont vides et rétractées.

Abcès multiples des reins.

Pas d'ostéo-myélite.

Un peu d'épanchement hémorrhagique dans le péritoine.

16 *juin.* — Mort du lapin B sucré, exactement un mois après l'inoculation.

A l'autopsie : pas de lésion appréciable du squelette. L'animal est très amaigri ; on ne constate nulle part d'abcès en évolution. Cependant la surface des reins présente de nombreuses cicatrices déprimées ; on en retrouve également à la coupe, vestiges probables d'abcès qui ont guéri.

En somme, les résultats de cette expérience sont entachés de nullité, par la cause accidentelle de la mort du lapin témoin. Il y a eu d'ailleurs chez les deux lapins formation d'abcès, que l'on constate en évolution à l'autopsie du lapin A, et dont on retrouve les vestiges à l'autopsie du lapin B.

Cette expérience avec des lapins jeunes demandait donc à être reprise.

Exp. XV. — 8 *février*. — On prend 2 lapins âgés de 3 mois.

Lapin A témoin reçoit dans la veine marginale de l'oreille IV gouttes de culture en bouillon de staphylococcus pyogenes aureus, 4e génération, âgée de 5 jours, diluées dans 5 cc. d'eau distillée stérilisée.

Lapin B sucré reçoit aussi IV gouttes de la même culture; mais la dilution est faite dans une solution de glycose extrêmement concentrée et stérilisée.

9 *février*. — Le lapin A témoin paraît assez bien; mais le lapin B sucré est triste, immobile et semble assez malade.

10 *février*. — Les deux lapins sont tristes. On ne trouve aucune lésion encore nettement déterminée.

12 *février*. — Le lapin B sucré paraît plus malade, il est plus triste que le témoin. Son amaigrissement est plus accusé, on ne trouve pas encore de lésion articulaire appréciable.

14 *février*. — Le lapin B sucré est de plus en plus maigre. Pas de lésions localisées.

Le lapin A témoin est amaigri, mais son état n'est nullement comparable au précédent.

18 *février*. — Même état des deux lapins.

22 *février*. — Le lapin B sucré paraît très mal; il tient la patte gauche en flexion, pourtant on ne sent pas de tuméfaction articulaire ou périarticulaire. Son amaigrissement est extrême.

Le lapin témoin semble plutôt reprendre un état général meilleur.

27 *février*. — *Mort du lapin B. sucré, au bout de 19 jours.*

A l'autopsie : on trouve des abcès des reins, abcès multiples, péricanaliculaires quelques-uns réunis en groupes saillants à la surface de la substance corticale.

Infarctus pulmonaire multiples, l'un présente un abcès de la grosseur d'une tête d'épingle.

Dans le foie on ne constate que des lésions de psorospermose.

Rien du côté des articulations ni des extrémités osseuses.

Le lapin témoin paraît bien portant. Il engraisse un peu.

3 *mars*. — Le lapin A témoin présente un gonflement assez marqué de l'épiphyse supérieure du tibia gauche. Les mouvements de l'articulation se font bien. L'animal maigrit un peu, il devient triste. Rien de notable ailleurs.

5 *mars*. — Ce lapin maigrit de plus en plus, en même temps que la tuméfaction de son tibia augmente de volume.

12 *mars*. — Le lapin témoin survivant paraît reprendre une meilleure santé. La tuméfaction de l'extrémité supérieure du tibia gauche a notablement diminué. Il commence à se servir de cette patte et reprend un peu d'embonpoint.

20 *mars*. — Le témoin survivant prend une santé de plus en plus florissante, il engraisse et on constate à peine une légère augmentation de volume du côté du tibia gauche qui a été si nettement tuméfié.

1er *avril*. — Le lapin témoin va très bien. On ne constate plus rien d'anormal. Les mouvements de son articulation du genou gauche sont parfaits.

10 *avril*. — Le lapin témoin a été de mieux en mieux. Plus rien du côté du squelette ni des articulations. L'animal, qui était très maigre il y a un mois, est actuellement absolument comparable comme embonpoint aux lapins neutres que nous possédons.

Je sacrifie l'animal aujourd'hui.

A l'autopsie, on ne constate rien d'anormal ni du côté des viscères; ni du côté du squelette ou des articulations, même au niveau de l'articulation du genou qui a été le siège d'un gonflement si manifeste, sauf au niveau des reins.

Ces organes présentent en effet à leur surface externe un assez grand nombre de cicatrices, déprimées en godet, plus ou moins étoilées, qui sont certainement les traces d'abcès du rein guéris.

Cette expérience nous semble bien avoir une valeur positive en faveur de l'influence du sucre sur la virulence du staphylocoque doré. Nous ne dirons pas dans ce cas que la suppuration a été favorisée par le sucre, nous n'en savons rien, car les deux animaux ont eu des abcès constatés, chez l'un (B) à l'autopsie, et chez l'autre (A) en partie pendant la vie par la tuméfaction articulaire qu'a présentée cet animal; en partie après la mort par l'existence de cicatrices rénales, certainement consécutives à des abcès de ces organes.

En résumé : Lapin A témoin sacrifié au bout de deux mois et demi. A eu un abcès articulaire pendant la vie. Cicatrices d'abcès rénaux à l'autopsie. Rien au squelette.

Lapin A sucré mort en 19 jours. Abcès multiples rénaux et pulmonaires. Rien au squelette.

Ainsi, survie indéfinie du lapin A non sucré. Comme les deux animaux ont eu manifestement des abcès, mais qu'on

ne peut préciser la date de leur évolution chez le lapin témoin, il est impossible de dire si dans ce cas le pouvoir pyogène a été favorisé par le sucre; mais ce qui paraît certain, c'est l'augmentation de la virulence du staphylocoque sur le lapin sucré mort en 19 jours.

Si des trois expériences de cette série nous ne considérons que les deux qui nous paraissent avoir une réelle valeur, nous voyons que les résultats ne concordent guère avec ceux que nous avons obtenus jusqu'ici.

Si nous les réunissons dans un tableau nous trouvons :

XIII	Action du sucre sur pyogénèse . . .	=	+
	— virulence	=	+
XV	— pyogénèse . . .	=	±
	— virulence. . . .	=	+

Celui-ci nous indique que le sucre ainsi introduit dans le sang avec la culture de staphylocoques semble favoriser à la fois la pyogénèse et la virulence.

QUATRIÈME SÉRIE

Expérience faite en maintenant l'animal sous l'influence persistante de la glycose par injection intraveineuse quotidienne d'une solution stérilisée de glycose à 20 p. 100 avant et après l'inoculation des staphylocoques dans le tissu cellulaire.

Il était intéressant de rechercher ce qui se passerait en maintenant l'animal sous l'influence persistante du sucre introduit quotidiennement dans la circulation générale avant et après l'inoculation avec les staphylocoques.

Une seule expérience a été faite, et encore est-elle incomplète, car nous n'avons pas la comparaison d'un lapin témoin ayant reçu uniquement de la culture de staphylocoques pour nous renseigner sur l'activité pyogène de notre agent à cette date.

Exp. XVI. — Deux lapins de poids sensiblement égal sont pris pour cette expérience.

Ils recevront quotidiennement dans la veine de l'oreille, quatre jours avant l'inoculation, et ensuite jusqu'à la mort, l'un de l'eau distillée, l'autre une solution de glycose à 20 p. 100 stérilisée.

26 juillet 1894. — Lapin A — 5 c.c. d'eau distillée dans la veine de l'oreille.

Lapin B : 5 c.c. de solution de glycose à 20 p. 100 de l'oreille.

27 juillet. — *Lapin* A : 5 c. c. d'eau stérilisée.

Lapin B : 5 c.c. de solution glycosée. Pas de sucre dans les urines.

28 juillet. — *Lapin* A : 5 c. c. d'eau stérilisée.

Lapin B : 5 c. c. de solution glycosée. Pas de sucre dans les urines.

29 juillet. — *Lapin* A : 5 c. c. d'eau stérilisée.

Lapin B : 5 c. c. de solution glycosée. Pas de sucre dans les urines.

30 juillet. — *Lapin* A : 10 c. c. d'eau stérilisée dans la veine.

Injection dans le tissu cellulaire de un demi centimètre cube de culture en bouillon de staphylocoques pyogènes, 3e génération, âgée de 7 jours.

Lapin B : 10 c. c. de solution glycosée à 20 p. 100 dans la veine; toujours pas de sucre dans les urines. Il reçoit aussi la même injection de staphylocoques que le lapin A.

On continue ensuite les injections intraveineuses quotidiennes d'eau distillée au lapin A et de solution glycosée au lapin B.

L'analyse des urines de ce dernier n'a jamais accusé la présence de sucre.

1er août. — *Lapin* A : gonflement de la patte inoculée avec formation très nette d'un foyer sous-cutané de suppuration, de coloration grisâtre, sans sphacèle de la peau. État général bon.

Lapin B : La cuisse inoculée présente exactement le même aspect que celle du lapin témoin, sauf peut-être le gonflement un peu plus marqué. État général bon.

3 août. — *Lapin* B : cuisse un peu plus gonflée que celle du témoin.

5 août. — *Lapin* B : cuisse toujours plus volumineuse que celle du témoin. Formation d'un orifice fistuleux par où s'écoule de la sérosité sanguinolente, sans pus véritable.

7 août. — *Lapin* A : on continue tous les jours les injections intraveineuses avec 5 c. c. d'eau distillée. On observe au niveau de la cuisse inoculée un abcès déprimé en godet à sa surface, avec sphacèle de la peau, bords saillants, rouges et durs. L'abcès présente à peu près les dimensions d'une pièce de 2 francs.

Lapin B : continuation des injections intraveineuses de solution glycosée à 20 p. 100. La cuisse inoculée présente actuellement exactement le même aspect et les mêmes dimensions que chez le lapin témoin.

On continue néanmoins les injections intraveineuses et l'examen.

16 août. — Jusqu'à ce jour on a continué les injections intraveineuses. Les lésions locales sont restées à peu près stationnaires sur les deux lapins.

Lapin A : mort aujourd'hui. Au niveau de la cuisse, la peau est

sphacélée. Au-dessous on trouve un foyer purulent du volume d'une noix. Rien ailleurs.

Lapin B : mort le même jour. Au niveau de la cuisse on trouve également un abcès, un peu moins volumineux que celui du lapin témoin. La peau est également sphacélée à la surface.

Ainsi sur ces deux lapins une quantité de staphylocoques incapable de déterminer la suppuration, comme nous l'avons observé dans des expériences concomitantes[1], a produit des abcès à peu près identiques. Donc l'organisme de ces animaux a été mis en état d'infériorité, aussi bien par la simple injection d'eau pure que par celle d'eau sucrée.

Il faut reconnaître que nous n'avons pas pu produire avec les quantités de sucre injectées les conditions du diabète sucré, car jamais nous n'avons retrouvé de sucre dans les urines. Il n'y avait donc pas hyperglycémie, et la glycose devait être totalement détruite par l'organisme.

Cette expérience, dans laquelle les injections intraveineuses de solution de sucre se sont comportées exactement comme les injections intraveineuses d'eau distillée, n'est donc pas en faveur de l'influence positive du sucre ni sur la pyogénèse ni sur la virulence. Néanmoins elle est intéressante par ce fait que ces deux variétés d'injection (eau distillée et solution de sucre) ont également mis l'organisme du lapin dans un état d'infériorité permettant à une quantité de staphylocoques incapable d'être pathogène pour des lapins témoins, de déterminer la suppuration et la mort chez ceux qui y ont été soumis.

III

CONCLUSIONS

Si nous envisageons maintenant l'ensemble de tous les résultats expérimentaux que nous venons d'exposer, l'action

(1) Voir répétition des expériences d'Otto Bujwid du 26 juillet (exp. I et II). résultats absolument négatifs obtenus sur des lapins sucrés et témoins par l'inoculation d'un demi-centimètre cube de la même culture qui a donné ici des abcès volumineux.

du sucre sur le pouvoir pyogène et la virulence du staphylocoque nous paraît être extrêmement variable suivant les cas et les conditions expérimentales. Peut-être ces variations tiennent-elles pour une grande part à des modifications possibles dans la virulence ou dans la modalité de la virulence de l'agent pyogène utilisé.

Ne sait-on pas en effet combien se transforment les propriétés des micro-organismes sous des influences diverses et souvent inappréciables pour l'expérimentateur. Peut-être existe-t-il une de ces modalités, de ces manières d'être du staphylocoque pyogène qui aurait permis d'obtenir plus exactement les résultats publiés par Bujwid. Nous devons d'ailleurs reconnaître également que le long espace de temps sur lequel s'échelonnent nos observations est peu propice à une comparaison bien exacte de nos expériences entre elles. Quoi qu'il en soit, et en nous en tenant strictement à ce que nous avons constaté, nous croyons pouvoir émettre les propositions suivantes :

1° Le rôle du sucre comme favorisant le pouvoir pyogène et diminuant la virulence du staphylocoque paraît bien probable, malgré une certaine inconstance, lorsque ce corps est porté directement et simultanément avec le micro-organisme dans l'intimité même des tissus. C'est la confirmation des idées émises par Bujwid et par Karlinski ; mais, comme l'avait également observé le premier de ces auteurs, dans le cas où le sucre n'est introduit dans les tissus qu'un certain temps après l'agent microbien, on ne voit plus se produire de suppuration (exp. V).

2° Lorsqu'on injecte au contraire le sucre dans la circulation générale, tandis qu'on inocule le staphylocoque dans le tissu cellulaire sous-cutané, ce corps semble en général déterminer un certain degré d'atténuation dans la virulence de l'agent pathogène pour favoriser en revanche l'apparition d'accidents locaux intenses, œdème séro-hématique très abondant distendant tous les tissus avec tendance fréquente au sphacèle. Cependant, dans ce cas encore, les résultats sont inconstants, car nous avons vu chez un lapin soumis à l'influence du sucre se produire une vaste collection purulente

beaucoup plus développée que chez l'animal témoin (exp. XII).

3° Le sucre introduit dans le sang en même temps que le staphylocoque semble, contrairement aux résultats précédents, favoriser simultanément le pouvoir pyogène et la virulence du micro-organisme.

4° Si à des lapins on injecte dans le tissu cellulaire une dose de culture de staphylocoques incapable de produire par elle-même la suppuration, et si en même temps on soumet ces animaux, avant et après l'inoculation, à des injections intraveineuses répétées, l'une de solution de sucre, l'autre d'eau distillée, ces deux variétés d'injections semblent favoriser à un même degré l'action pyogène et la virulence du microbe.

Cet ensemble de conclusions que nous avons cru pouvoir tirer de nos expériences suffit-il à expliquer par l'action seule du sucre le facile développement des infections (phlegmons, furoncles, anthrax, gangrène, tuberculose, etc.) et leur intensité au cours du diabète sucré spontané et même expérimental[1]? Le sucre a certainement une importance indéniable, mais à côté ne peuvent être négligés de nombreux facteurs dont le rôle n'est pas moins intéressant. En effet, les lésions nerveuses (névrites, polynévrites, etc.) qui ne sont pas rares dans le diabète (Leyden, Buzzard, Althaus, Auché) ne peuvent être oubliées, surtout depuis que les travaux de Charrin et Ruffer[2], de Herman[3], Kasparech[4] ont montré l'influence des sections nerveuses sur la localisation et le développement de la suppuration dans le territoire énervé.

Les altérations vasculaires au cours du diabète, les infarctus hémorrhagiques des capillaires, comme en a observé Rosemblatt[5], peuvent bien n'être pas sans importance dans

1. Charrin et Gley. Quatre infections distinctes chez un chien diabétique (*Soc. biol.*, 4 mars 1893).

2. Charrin et Ruffer. Influence du système nerveux sur l'infection (*Soc. biol.*, 9 mars 1890).

3. Herman. *Ann. Past.*, 1891.

4. Th. Kasparech. Influence du système nerveux sur la localisation des microbes sur les articulations (*Wiener klin. Woch.*, 8 et 15 août 1895).

5. Rosemblat. *Archiv. für Path. und Phys.*, Bd CXIV.

la production des nécroses, gangrènes, et de la suppuration. Enfin il est un dernier facteur de connaissance récente chez les diabétiques, mis en relief par M. Kaufman et dont l'influence pourrait bien être primordiale. Kaufman[1] admet qu'à l'état normal le pancréas déverserait dans le sang une substance modérant la destruction histolytique dans les tissus, et exerçant une influence très marquée sur leur nutrition ; que cette sécrétion interne du pancréas vienne à être supprimée, et les tissus, altérés dans leur nutrition, perdant leurs matériaux de réserve, puisque l'histolyse ne sera plus refrénée, deviendront une proie facile pour les divers agents pathogènes qui peuvent les envahir. Mais ce n'est là qu'un premier point. En effet : ces matériaux provenant de la désintégration histolytique, dit Kaufman, vont agir sur le foie, lui apporter des matériaux sur lesquels son activité glycosoformatrice s'exercera et produira ainsi l'hyperglycémie. Dès lors vont se trouver réunis deux facteurs qui, pris isolément, auraient déjà une influence favorisante des plus marquées sur le développement des agents pathogènes, et dont l'association expliquera facilement la fréquence et la gravité des infections au cours du diabète sucré.

Nous savons d'ailleurs que les causes que nous venons d'examiner ne sont pas les seules à favoriser la suppuration. L'addition de sublimé corrosif, d'acide phénique aux staphylocoques, comme l'ont montré Bujwid[2], Herman[3], etc., l'injection de cultures filtrées de staphylocoques, ainsi que l'ont établi MM. Rodet et Courmont[4], agissant par le mécanisme d'une excitabilité du système nerveux vaso-dilatateur, comme l'a démontré M. Arloing[5] d'après l'hypothèse de M. le professeur Bouchard, produisent également les mêmes résultats.

1. M. Kaufman. Mécanisme de la glycénie normale et du diabète sucré (Div. publ. *in Arch. de phys.*, avril 1895).
2. *Loc. cit.*
3. *Loc. cit.*
4. Rodet et Courmont. Sur l'existence de produits solubles favorisants dans les cultures de staphylocoques pyogènes (*Soc. biol.*, 1890 ; *Ac. des sciences*, 1891).
5. S. Arloing. De l'influence des produits de culture du staphylocoque doré sur le système nerveux vaso-dilatateur et sur la formation du pus (*Ac. des sciences*, 7 septembre 1891).

On voit en somme par là quelle est la complexité du problème. Le nombre des facteurs qui interviennent, surtout si l'on considère le jeu de précision des expériences tentées sur les effets du sucre, nous indique bien avec quelle réserve on doit rapprocher des résultats que nous avons obtenus expérimentalement, à ce qui passe en réalité au cours du diabète sucré.

V

OBSERVATION DE MORVE AIGUE HUMAINE

Par MM. **DUVAL, GASNE** et **GUILLEMOT**

Les observations de morve aiguë chez l'homme sont relativement rares, c'est pourquoi nous avons publié celle-ci, insistant sur les quelques particularités suivantes :

Le mode de début ; entre le premier accident qui a suivi l'inoculation — panaris et traînées de lymphangite — et le point de côté violent qui a marqué le véritable début de l'affection, il s'est écoulé quinze jours.

La violence du point de côté, souvent notée du reste, le néant des signes d'auscultation dans les points où les nodules morveux étaient en plus grand nombre.

L'absence complète de signes du côté de la pituitaire et des voies respiratoires supérieures.

L'état mental très particulier du malade.

Au point de vue histologique nous avons retrouvé les nodules caractérisés surtout par la fragmentation des noyaux cellulaires, et la présence d'une néphrite purement épithéliale sans envahissement leucocytaire, enfin au point de vue bactériologique nous devons faire remarquer la facilité que donnent pour le diagnostic la culture sur pomme de terre et surtout l'inoculation au cobaye mâle suivant la méthode de Straus ; enfin nous avons pu constater la présence de bacilles dans le sang circulant pendant la vie et puisé directement dans la veine de l'avant-bras.

Le 11 mars 1895 Charles B..., âgé de 27 ans, équarrisseur, entre à l'hôpital de la Pitié, service de M. le Dr Faisans.

Le point de départ de son affection paraît être une inoculation au doigt datant de trois semaines avant l'entrée à l'hôpital, cinq semaines avant la mort. B... en effet est chargé de dépecer les chevaux morts, il a eu à ce moment un panaris qu'il a soigné par des cataplasmes et qui a été accompagné sur l'avant-bras et le bras de traînées rouges; ce « mal blanc » n'a pas laissé de cicatrice, il a évolué sans grande réaction générale, car B... n'en a pas moins continué son travail.

Cependant son caractère va bientôt changer. Très gai à l'ordinaire, il devient taciturne; lui qui était un ouvrier zélé il va sans entrain au travail, et rentré chez lui, il s'assied au coin du feu, affaissé, renfermé en lui-même. Sa physionomie change, quoiqu'il mange encore avec appétit, il pâlit et maigrit, tout le monde en fait la remarque autour de lui.

Il y a huit jours, brusquement pendant qu'il travaille, il ressent une vive douleur dans le dos, sa physionomie est tellement altérée que son patron le renvoie chez lui.

Un médecin appelé dit qu'il ne s'agit que d'un tour de reins, ordonne un purgatif, des frictions calmantes. Mais dès ce moment le malade ne s'est pas relevé, il est resté abattu, a perdu l'appétit et quand il se présente à la consultation de la Pitié, le 11 mars, il a manifestement de la fièvre, l'air profondément infecté; on l'admet immédiatement.

Tous ces renseignements nous sont fournis plus tard par les parents de B..., car lui est dans un état d'esprit très particulier qui nous frappe dès son entrée. Il nous dit qu'il souffre d'un point de côté violent et d'un malaise général, d'une grande faiblesse; mais quand nous l'interrogeons sur les circonstances qui ont précédé la maladie il ne veut plus nous répondre, il faut insister pour tirer de lui quelques renseignements et encore saurons-nous plus tard qu'il répond au hasard dénaturant la vérité. C'est ainsi en particulier qu'il assure n'avoir jamais ouvert un cheval et qu'il affirme malgré notre insistance qu'il n'a jamais fait que transporter les animaux, or il est au contraire un de ceux qui sont chargés de les débiter. Du reste, il est impossible de lui faire préciser le moment d'apparition de la douleur dont il se plaint, il y a des contradictions dans chacune de ses paroles; cependant la voix est nette, le regard clair, l'apparence est non celle d'un individu typhisé mais celle d'un homme d'intelligence inférieure; or il semble au contraire que B... fut un ouvrier habile et intelligent.

En même temps on remarque une certaine trémulation des lèvres et des mains, des sueurs abondantes sur les extrémités et l'on met sur le compte de l'insuffisance congénitale et de l'alcoolisme cet état mental assez particulier.

C'est du point de côté surtout que le malade se plaint, la douleur se localise très facilement sur un espace large comme une pièce de cinq

francs d'argent à la hauteur de la neuvième côte en arrière à un travers de main du rachis. La douleur est assez fixe car on trouve à cet endroit les marques d'une ventouse scarifiée que le malade avait fait appliquer chez lui; elle est assez vive et exaspérée par les mouvements, par la respiration, et par la pression, même par le décubitus dorsal.

A l'auscultation on trouve correspondant à une légère submatité quelques râles sous-crépitants fins avec quelques bulles plus grosses dans la base gauche, en arrière, sur une hauteur de quatre travers de doigts à peine. Le reste du poumon gauche, le poumon droit entier ne présentent aucun signe pathologique.

Le cœur est normal, les bruits un peu sourds. Le foie ne dépasse pas le bord inférieur des fausses côtes, la rate est abaissée et semble grosse.

L'appétit est à peu près nul, la langue blanchâtre, les selles normales, l'abdomen légèrement douloureux à la palpation.

La température 39°, le pouls 100, les urines sans albumine.

En présence de ces signes d'infection assez vagues, malgré l'absence de coryza et de laryngite on porte le diagnostic de grippe, à localisation pulmonaire encore peu intense mais à surveiller.

Alors apparaît l'éruption, d'abord elle est assez indifférente, un placard rouge sur la région frontale à gauche, un autre sur l'os malaire droit, des points érythémateux légèrement surélevés au niveau du cou et de la cuisse droite; le malade croit avoir été piqué.

Le jeudi 21, il y a une petite vésicule plate sur la cuisse, les bruits de cœur sont très assourdis malgré le choc relativement énergique de la pointe, il y a cent vingt pulsations, les phénomènes généraux restent graves, on agite l'idée d'une endocardite infectieuse. Mais c'est véritablement le vendredi 22 mars que l'éruption se caractérise pleinement et que se montrent les tumeurs phlegmoneuses.

Il y a d'abord des plaques simplement érythémateuses; à leur niveau la peau est légèrement tendue, leurs contours sont très peu nets, ce sont des placards irréguliers de la dimension d'une pièce de cinq francs en argent, nous les avons observés surtout aux jambes, et ils ont été remarquables par leur disparition complète d'un jour à l'autre sur le même point

Puis des vésicules : celles-ci reposent toujours sur une base rouge légèrement saillante qui déborde l'élément vésiculeux à la manière d'une auréole dont les limites périphériques s'éteignent progressivement. Les vésicules sont isolées ou groupées : isolées elles atteignent le volume d'un pois, souvent étalées elles ont le diamètre d'une pièce de vingt centimes, rapidement leur contenu devient purulent; quelques-unes sont nettement ombiliquées et leur apparence varioliforme a frappé tous ceux qui les ont observées, plus souvent elles forment des groupes reposant sur un placard érythémateux ovalaire, rappelant l'aspect du zona, mais sans que les éléments soient orientés d'après le trajet connu

des nerfs. Presque toujours on remarque au centre des groupes des vésicules plus grosses, assez souvent confondues ensemble en une bulle à contours irréguliers, entourée d'un collier de vésicules plus petites groupées à l'entour.

Mais ce qui est le plus frappant c'est l'escharification de ces éléments qui a porté principalement sur les vésicules isolées et sur les grosses vésicules du centre des groupes.

Il se fait d'abord un point noir au centre de l'élément éruptif, très rapidement ce point s'étend et il reste une petite plaque gangreneuse brun foncé, à contours irréguliers, légèrement déprimée et entourée par un bourrelet saillant de couleur rosée, il s'en écoule une petite quantité de pus mélangé de sang.

Les abcès sont remarquables surtout par leur indolence complète et par la rapidité de leur formation : profonds, ils sont recouverts d'une peau normale et ne se révèlent qu'au palper par la présence d'une tuméfaction profonde, assez bien limitée et rapidement fluctuante; plus superficiels ils s'accompagnent d'une rougeur sombre de la peau qui est parcourue par des sigillations violacées abondantes, ils sont aussi plus saillants et déforment la région qui apparaît irrégulièrement bosselée tant ils sont nombreux les uns à côté des autres, la fluctuation y est très manifeste et extrêmement rapide.

Enfin nous remarquons que l'éruption ne siège qu'en avant pour ainsi dire, sur la face, le cou, les membres et la face antérieure du thorax, le dos semble complètement respecté.

Les ganglions ont été très peu engorgés et seulement à la fin de la maladie quand déjà les vésicules s'étaient ouvertes.

Pendant le cours de l'éruption l'état général devient de plus en plus grave; toujours prostré le malade ne souffre pas, en particulier il n'a pas d'arthralgie, les narines sont sèches et sont restées toujours absolument sèches, les muqueuses gingivales et buccales sont normales, l'haleine non fétide, la voix n'est pas altérée, le pouls devient très rapide, on compte cent quarante-six pulsations le 23, il restera à peu près à ce chiffre jusqu'au dernier jour; la respiration est devenue pénible, trente-six respirations par minute, mais, chose très remarquable, les râles ont disparu dès le 22 et l'auscultation reste muette jusqu'à la fin; cependant il y a quelques crachats dans lesquels on ne trouve pas de bacilles morveux. La langue est rôtie, la diarrhée s'installe, quatre à cinq selles par jour très abondantes, jaunâtres, extrêmement fétides. La peau est constamment couverte de sueurs profuses et la mort arrive le 26 dans l'après-midi.

L'autopsie est pratiquée quarante heures après la mort.

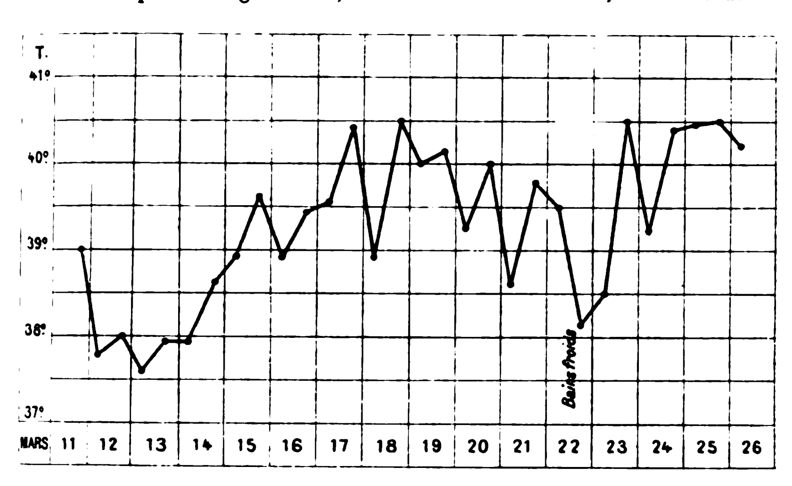
Le ventre est fortement ballonné, on retrouve les groupes éruptifs décrits pendant la vie, les vésicules sont affaissées, les rougeurs atténuées.

A l'ouverture du thorax, on tombe d'abord sur un abcès profond

siégeant dans le grand pectoral droit, au milieu du muscle même ; le pus qui s'échappe est jaunâtre, non homogène, on trouve des débris grumeleux nageant dans un liquide assez fluide. Les autres abcès nous donnent la même apparence.

Le cœur est recouvert par les lames antérieures des poumons emphysémateuses. Le péricarde est très adhérent à la plèvre gauche : il contient une cuillerée de liquide citrin.

Le cœur pèse 350 grammes, de dimensions normales, les vaisseaux



coronaires sont très visibles, comme distendus ; autour d'eux les tissus semblent infiltrés et leur forment une sorte de bordure blanchâtre légèrement en saillie. Les cavités cardiaques comme les orifices internes ne présentent rien à noter. Dans les cavités droites, pas de caillot, mais du sang noir fluide.

Le poumon droit est très adhérent dans ses parties supérieures et externes, il est recouvert en arrière et en bas par une pseudo-membrane blanchâtre qui se désagrège très facilement. Sa couleur ardoisée en arrière est blanche en avant. Sa consistance est remarquable par la présence de nodules durs très abondants, de volume variant entre le volume d'un pois et celui d'une noix, disséminés un peu partout, mais certainement plus nombreux dans les parties antérieures, au-devant du cœur.

Le poumon gauche est très adhérent en arrière sur toute la hauteur, mais les adhérences sont plus solides à la base, il faut déchirer la plèvre pariétale et enlever le diaphragme pour extraire le poumon. La fusion est absolue. Même aspect général que le poumon, mêmes noyaux durs, peut-être moins volumineux.

A la coupe, on trouve disséminés, au milieu du parenchyme non congestionné, les nodules arrondis, assez nettement séparés des

parties voisines mais non énucléables; ils sont constitués par de petites masses granuleuses blanchâtres, se laissant écraser à la moindre pression et du centre des plus volumineux s'échappe une gouttelette de pus.

Pas d'ulcération sur la muqueuse des grosses bronches.

La rate pèse 270 grammes, elle est très molle, diffluente, d'une coloration lie de vin foncé. Les reins sont d'aspect extérieur normal : ils pèsent respectivement 140 et 150 grammes, leur capsule se détache facilement.

A la coupe, ils ont une teinte générale pâle. Autour des vaisseaux, comme s'il y avait eu diffusion de matière colorante, on voit une bordure ardoisée (peut-être altération cadavérique).

Les capsules surrénales ne présentent rien à noter.

Le foie pèse 1 750 grammes : de forme, de coloration, et de consistance normales. A la coupe, l'aspect est absolument homogène, blanchâtre, la consistance onctueuse, les vaisseaux sanguins sont vides de sang, mais, comme dans le rein, ils sont bordés d'une zone ardoisée.

Les voies biliaires sont perméables. La vésicule est à peu près complètement vide et revenue sur elle-même.

Pas d'ulcération dans tout le trajet du tube digestif.

Les centres nerveux ne présentent rien de particulier, les méninges non congestionnées, non épaissies.

Les pièces recueillies ont été fixées dans le sublimé acétique, et incluses dans la paraffine, les coupes colorées à la liqueur de Ziehl diluée et passées au tannin suivant la méthode de Nicolle.

Nous avons retrouvé des bacilles dans presque tous les organes, ils étaient toujours contenus dans les vaisseaux, sauf dans les amas caséifiés des poumons ; ils sont remarquables par leur longueur, leurs sinuosités et leurs dimensions transversales mêmes, de sorte qu'ils ne ressemblent pas morphologiquement aux bacilles trouvés dans le pus des abcès.

Si nous mettons à part le poumon, nous trouvons dans tous les organes une vascularisation exagérée, mais dans aucun de lésions nodulaires qu'on puisse rapprocher de la granulation morveuse, sauf peut-être dans la *rate* où il existe à côté des nodules de Morgagni des îlots très nets de leucocytes fragmentés parmi lesquels on trouve quelques bacilles; ces îlots sont très petits, ils sont très nombreux sur certaines coupes, ils se distinguent des capsules de Morgagni par la grande abondance des leucocytes à gros noyaux.

Le *foie* ne présente guère à remarquer que ses capillaires gorgés de sang, s'ouvrant très largement dans les veines sus-hépatiques ; les cellules semblent normales.

Le *rein* est beaucoup plus atteint, les tubes contournés contiennent un exsudat abondant, les cellules sont irrégulières, peu hautes, évasées à leur extrémité, on assiste de la façon la plus nette à la formation des boules hyalines. Quelques glomérules seulement montrent quelques

cellules desquamées dans leur cavité, la plupart sont saines, le tissu conjonctif est indemne.

Les tubercules du *poumon* ne se présentent pas tous de la même manière, cela dépend de leur ancienneté.

Si d'abord nous examinons un tubercule sous-pleural, nous voyons que la *plèvre* à son niveau est très épaissie, sa surface est sinueuse, ondulée, entre les fibres dissociées du tissu conjonctif sous-pleural sont infiltrés de nombreux leucocytes.

A un faible grossissement le tubercule morveux paraît absolument indépendant des parties voisines, il n'y a pas de transition entre l'amas de noyaux entassés qui le forment et les parties périphériques montrant les espaces limités par les cloisons déliées des alvéoles. Lorsque le tubercule n'est pas trop avancé dans son évolution, on peut encore reconnaître les travées alvéolaires parcourant la masse de cellules polynucléaires, serrées les unes contre les autres, et dont un grand nombre sont déjà altérées ; plus tard la fragmentation des noyaux persistant sous forme de poussière colorable par les réactifs nucléaires indique la caséification du tubercule.

Les alvéoles voisins ne sont pas si sains qu'ils paraissent de prime abord; c'est d'abord une ou deux rangées d'alvéoles aplatis, comme refoulés par le tubercule, puis la prolifération des noyaux sur les travées, la desquamation épithéliale, et la présence dans l'intérieur de l'alvéole de leucocytes polynuclées.

Sur quelques coupes on peut nettement apercevoir les lésions artérielles : elles consistent dans la présence, à l'intérieur du vaisseau, d'un coaguleux fibrineux rempli de bacilles, dans la dissociation des parois par les leucocytes et dans l'amas de ceux-ci autour du vaisseau.

Les bronches sont très altérées également au niveau des nodules, leur cavité est remplie d'un exsudat grenu dans lequel sont contenus de nombreux globules à noyau fortement coloré, leurs parois sont moins altérées que celles des artères.

Enfin nous avons remarqué de véritables points ecchymotiques, caractérisés par la distension d'un certain nombre d'alvéoles par les globules rouges.

L'examen bactériologique, pratiqué trois jours avant la mort, a porté d'une part sur le contenu des abcès cutanés et de l'autre sur le sang recueilli dans une veine de l'avant-bras. Nous exposerons successivement les résultats obtenus.

Examen du pus. — Le pus a été prélevé au niveau d'un abcès siégeant au front, abcès de formation récente sans tendance à l'évacuation spontanée et facilement accessible. Après asepsie de la peau la collection est ouverte et il s'écoule

un pus jaunâtre épais, dont on recueille la partie centrale dans plusieurs pipettes qui servent à ensemencer cinq tubes, dont deux de bouillon, deux d'agar et un de gélatine : l'ensemencement du bouillon et de la gélose est fait sans recharger le fil de platine, de manière à obtenir des colonies séparées.

Dès le lendemain les tubes de bouillon sont troublés et la gélose montre des colonies blanches bien isolées sur le deuxième tube : il semble n'y avoir qu'une seule espèce microbienne, ce que confirme l'examen microscopique : d'ailleurs le pus examiné ne présentait également qu'une forme bactérienne, des bâtonnets assez épais à bouts arrondis, se colorant assez difficilement si ce n'est par le bleu de toluidine et par le rouge de Ziehl étendu. Les cultures étaient donc pures ; le diagnostic de morve étant probable, deux tubes de pommes de terre furent ensemencés ainsi qu'un tube de bouillon. Vingt-quatre heures après, les pommes de terre commençaient à prendre une teinte foncée qui ne fit que s'accuser les jours suivants, cependant que se développaient des traînées jaunes, puis de plus en plus brunes, donnant ainsi la réaction caractéristique du bacille morveux.

La culture de vingt-quatre heures dans le bouillon servit à inoculer un cobaye mâle de 460 grammes qui en reçut 1 cc. dans le péritoine (26 mars). Dès le 28 on notait une tuméfaction de la région testiculaire qui allait en s'accentuant ; bientôt les testicules tuméfiés adhéraient à la peau qui finit par rougir et s'ulcérer sur un des côtés. L'animal mourut le dix-huitième jour, après avoir perdu 50 grammes.

Autopsie. — Au point d'inoculation on trouve dans la paroi abdominale un magma caséeux : les ganglions des deux aines sont légèrement tuméfiés.

Cavité thoracique. Le *péricarde* renferme une assez grande quantité de liquide transparent ; le *cœur* est volumineux, les oreillettes gorgées de sang, les valvules saines.

Les *poumons* sont marbrés d'îlots rouge sombre sur lesquels se détache sous la plèvre viscérale un piqueté blanc formé par des granulations arrondies dont la grosseur ne dépasse pas une petite tête d'épingle ; certaines sont à peine

visibles : elles ne font pas saillie au-dessus du tissu pulmonaire. Rien dans la plèvre pariétale.

Cavité abdominale. — Le péritoine est absolument sain, il contient une minime quantité de liquide citrin, transparent.

Le *foie*, augmenté de volume, est criblé de petites granulations blanches arrondies, à peine visibles à l'œil nu.

La surface de la coupe est d'aspect homogène, on y retrouve ces mêmes granulations.

La *rate*, grosse, est également criblée de granulations mais plus volumineuses que celles du foie : la coupe montre une surface inégale parsemée de granulations.

Les *reins* sont pâles, mais ne présentent rien d'apparent ni si leur surface ni dans leur profondeur; par contre, les *capsules surrénales*, principalement la capsule gauche, sont parsemées de nodules blancs, saillants, très irréguliers de contours, entourés d'une aréole d'un rouge intense.

Le pancréas est criblé de très fines granulations, les lésions caractéristiques de la morve du côté des organes génitaux sont très accentuées : l'épididyme gauche est transformé en une masse œdématiée très volumineuse.

Les deux vaginales très distendues adhèrent intimement à la peau : elles renferment une grande quantité de pus crémeux, très légèrement verdâtre, contenant de nombreux grumeaux ; à droite on ne trouve pas trace du testicule ; à gauche il paraît en rester un fragment qui adhère à la vaginale ainsi qu'à la peau très épaissie à ce niveau qui correspond à l'ulcération observée pendant la vie.

Examen du sang. — Le sang a été prélevé pendant la vie dans la veine céphalique du bras gauche avec une seringue de 20 cent. cubes stérilisée et après toutes les précautions d'asepsie nécessaires en pareille circonstance. Environ 10 centimètres cubes furent retirés. De ces 10 centimètres cubes une partie servit à une inoculation directe à un cobaye, une autre aux ensemencements. Enfin nous fîmes un examen après coloration.

Disons tout de suite que l'examen microscopique fut négatif.

L'inoculation fut pratiquée immédiatement après la récolte du sang : un cobaye mâle reçut environ deux centimètres cubes dans le péritoine : l'animal fut trouvé mort le lendemain sans qu'aucune altération du péritoine ou de l'intestin pût expliquer ce dénouement subit; une très petite quantité de sang coagulé restait entre les anses d'aspect absolument normal; peut-être peut-on attribuer à la toxicité du sang inoculé la cause de cette mort; un seul animal ayant été inoculé, il n'est pas possible de conclure.

Les ensemencements furent pratiqués très largement : trois tubes de gélose furent recouverts d'une couche de sang et deux tubes de bouillon reçurent plusieurs gouttes chacun. Aucune culture ne se développa après quatre jours à l'étuve à 37°,5; le 5e jour, un seul tube de gélose donna une colonie blanche qui augmenta rapidement et que l'examen microscopique montra être une culture pure de bacilles. Les autres tubes, agar et bouillon, restèrent stériles.

La culture obtenue sur gélose fut le point de départ de réensemencements sur divers milieux qui donnèrent facilement des cultures pures de bacille morveux; la réaction caractéristique fut obtenue sur deux tubes de pomme de terre. Enfin un cobaye mâle de 640 grammes reçut un centimètre cube de bouillon ensemencé avec les colonies ainsi obtenues et succomba le 6e jour de l'inoculation après avoir présenté dès le 2e jour les phénomènes de tuméfaction testiculaire caractéristique.

A l'*autopsie* on ne trouva pas de granulations dans les organes thoraciques et abdominaux comme chez le premier animal qui avait survécu plus longtemps à l'inoculation. Les lésions vagino-testiculaires extrêmement marquées étaient également moins avancées : les deux testicules entourés de masses caséeuse étaient encore reconnaissables et des portions nettes de leur parenchyme pouvaient être distinguées entre les tubercules morveux d'âge relativement récent.

VI

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES APHASIES

PAR MM.

A. GOMBAULT et **CL. PHILIPPE**

Médecin de l'hospice d'Ivry, Interne des hôpitaux.

Le but principal de ce travail est de relater un certain nombre d'observations suivies d'autopsies concernant des aphasiques, c'est-à-dire des gens ayant présenté d'une façon persistante un trouble de l'un des modes de la faculté d'adaptation du mot à l'idée, c'est-à-dire soit de la parole ou de l'audition verbale, soit de la lecture ou de l'écriture. Comme dans la plupart des faits connus, ces troubles se trouvent associés, dans des proportions diverses, chez chacun de nos malades.

Toutes nos observations sont incomplètes; à plus forte raison il n'en est pas une qui puisse servir à trancher, d'une façon définitive, l'un quelconque des points en discussion. Cependant nous avons pensé qu'il n'était pas inutile de les faire connaître; en voici la raison : l'aphasie a été étudiée à l'aide de deux méthodes: d'un côté, la méthode anatomo-clinique ; de l'autre, la méthode psychologique. Cette dernière a fourni à l'étude de l'aphasie un contingent de grande importance en nous révélant dans ses lignes principales le mécanisme probable du langage, et, comme conséquence naturelle, le mécanisme probable des troubles que celui-ci peut présenter ; mais, comme il était facile de le prévoir, elle a marché beaucoup plus vite que son associée, dont le concours et surtout le contrôle lui sont indispensables.

En ce qui concerne les faits pathologiques, appliquée à ceux-ci, les lois psychologiques ne peuvent être considérées par le médecin que comme des postulats qui doivent recevoir de la méthode anatomo-clinique leur consécration définitive. Or plusieurs d'entre elles attendent encore cette consécration.

D'ailleurs le médecin a d'autres préoccupations qui, pour être d'ordre moins élevé, n'en sont pas moins très légitimes

C'est ainsi qu'on n'est pas encore d'accord sur la question de savoir s'il existe dans le territoire du langage des centres anatomiques spécialisés. Les auteurs qui admettent des centres ne sont pas d'accord relativement à leur nombre. On se demande si ces centres ont un fonctionnement absolument indépendant, ou si, au contraire, ils réagissent les uns sur les autres et dans ce cas dans quelle mesure ils réagissent; s'il existe un ordre de subordination et quel est cet ordre. Nous savons fort bien que la psychologie répond à quelques-unes de ces questions, mais nous savons aussi qu'il serait désirable de pouvoir s'appuyer sur d'autres preuves que celles qui sont tirées de l'observation intérieure.

On voudrait aussi, étant donné un malade, pouvoir décider avec une certitude plus grande qu'à l'heure actuelle le siège et l'étendue de la lésion qui préside aux troubles fonctionnels observés; décider avec une approximation suffisante s'il y a chance d'amélioration ou au contraire d'aggravation fatalement progessive ; car la marche de la maladie est bien loin d'être toujours la même.

Tel aphasique, une fois sorti de l'ictus, conservera pendant des années son taux intellectuel, diminué autant qu'on le voudra, mais tel que l'aura laissé l'accident initial. Pour tel autre, au contraire, la déchéance intellectuelle ira se prononçant, soit graduellement et sur un mode continu, soit par poussées successives accompagnées de délire ; la marche rappellera celle de la paralysie générale ; en tout cas, la durée sera relativement courte. Le pronostic est, en somme, très différent : il y aurait donc intérêt à pouvoir l'établir dès le début. Il serait désirable aussi de savoir si le siège du foyer initial a une influence sur la marche ultérieure des accidents.

La réponse à ces diverses questions, et surtout aux dernières, ne peut être attendue que du procédé anatomo-clinique. Mais celui-ci procède lentement, et cette lenteur lui est imposée par la nature des lésions, la complexité même des phénomènes.

Les incertitudes que nous venons de signaler ressortiront, nous le pensons, de l'historique, auquel nous nous proposons de n'emprunter que les notions susceptibles de justifier le point de vue auquel nous nous plaçons, à savoir, que de nouvelles et nombreuses observations sont nécessaires.

Il convient de rappeler d'abord que les premiers observateurs qui se sont occupés de la question de l'aphasie ont eu en vue uniquement le trouble de la parole articulée et qu'ils ne se sont occupés que d'une seule question : à savoir si ce trouble correspondait à une lésion cérébrale et quel était le siège de cette lésion.

Bouillaud, en 1825, avait nettement posé le problème dans les termes suivants :

« Essayons maintenant de déterminer la portion du cerveau à la lésion de laquelle correspond la perte de la parole et la paralysie des muscles qui concourent à la production de cet important phénomène. Je ne sais pourquoi on ne s'est point encore occupé d'un sujet non moins intéressant sous le rapport physiologique que sous le rapport purement médical. D'abord il est bien évident que les mouvements des organes de la parole doivent avoir dans le cerveau un centre spécial, puisque l'on voit la parole complètement perdue chez des individus qui ne présentent aucun autre signe de paralysie, tandis que chez d'autres, au contraire, le libre exercice de la parole coïncidait avec une paralysie des membres. Mais ce n'est pas tout que de savoir qu'il existe dans le cerveau un centre particulier destiné à produire et à coordonner, pour ainsi dire, les merveilleux mouvements par lesquels l'homme communique ses pensées et ses sentiments ; il importe encore de déterminer quel est le siège précis de ce centre coordinateur. Or d'après les observations que j'ai recueillies, d'après un grand nombre de celles que j'ai lues dans les auteurs, je crois pouvoir avancer que c'est dans les lobules antérieurs du

cerveau que préside le principe législateur de la parole...[1] »

Il est donc à peu près certain que Bouillaud n'avait en vue que le trouble de la parole articulée et qu'il plaçait le siège du centre législateur de la parole dans les lobes antérieurs du cerveau. Il est de même à peu près certain que Marc Dax, en 1836, n'avait en vue également que la parole articulée. Le siège qu'il assignait à la lésion correspondante était à la fois plus précis et plus vague : plus précis, en ce qu'il le localisait dans l'hémisphère gauche, plus vague, en ce qu'il est impossible de savoir exactement où il le plaçait dans cet hémisphère.

C'est donc à Broca (1861) et à lui seul que revient le mérite d'une localisation peut-être un peu trop étroite, mais assurément très précise, et reconnue depuis très exacte, à savoir la partie postérieure de la troisième circonvolution frontale gauche. Mais Broca a pris soin d'avertir qu'il entendait viser exclusivement le trouble de la parole articulée, et, pour désigner ce trouble, il proposait le nom d'aphémie.

La découverte de Broca vient clore une première période de l'histoire de l'aphasie. Elle est essentiellement anatomo-clinique, mais elle concerne exclusivement le trouble du langage articulé, l'aphémie telle que l'entendait Broca.

Cette découverte, qui eut un grand et légitime retentissement, fut le point de départ d'une autre période dans laquelle on se mit à étudier l'aphasie surtout au point de vue clinique; ce fut principalement l'œuvre de Trousseau et d'un certain nombre d'auteurs anglais. Trousseau montra que chez les aphémiques l'écriture, la lecture, la mimique elle-même étaient souvent troublées au même degré que la parole articulée. Étudiant le trouble aphémique, il remarqua que, tandis que certains malades n'avaient plus à leur disposition que quelques sons inintelligibles, d'autres avaient conservé le pouvoir de prononcer un grand nombre de mots, mais qu'ils employaient ces mots d'une façon incorrecte. Ces constatations auraient pu conduire à admettre des formes diverses et à chercher la raison d'être de chacune d'elles dans une

1. Bouillaud. *Traité clinique et physiologique de l'encéphalite* (1825), page 157.

localisation différente de la lésion génératrice. Trousseau crut plus juste de réunir ces diverses modalités dans un syndrome unique, et de les expliquer par une diminution de l'intelligence et une perte de la mémoire.

Ici se place un épisode qu'il est impossible de négliger. Pour des raisons que nous n'avons pas à discuter, Trousseau proposa, sur le conseil de M. Crysaphis, de remplacer le mot aphémie par le mot aphasie. Or le mot a fait fortune, il est accepté de tous, mais il est complètement dévié du sens qu'on lui donnait en premier lieu. En dehors de certains cas nettement spécifiés, dysarthrie et démence, tout malade qui présente un trouble du langage, soit d'émission, soit de réception, est aujourd'hui un aphasique.

Cependant les vérifications anatomiques se poursuivaient, mais, ainsi qu'il est facile de le comprendre, elles ne serraient pas de très près les conditions cliniques spécifiées par Broca. Aussi la statistique produite en 1865, lors de la discussion sur l'aphasie qui eut lieu à l'Académie de médecine, fut-elle loin de donner pleinement raison à cet auteur. Assurément elle ne peut plus être invoquée aujourd'hui, car l'on voit clairement qu'elle comporte et des cas de dysarthrie et des cas d'aphasie dite depuis sensorielle. Elle n'en permit pas moins à Trousseau de se déclarer beaucoup moins localisateur que Broca et d'admettre que l'aphasie pouvait résulter de lésions siégeant sur des points très divers du cerveau.

La contribution des auteurs anglais étudiant à cette époque est importante. Ainsi Ogle propose le terme *agraphie*. Ainsi surtout ils distinguent dans les troubles de la parole articulée deux variétés : l'une qui correspond à celle visée par Broca et qu'ils appellent aphasie ataxique, l'autre qu'ils dénomment amnestique et qui consiste dans de la paraphasie ou de la jargonaphasie.

Donc jusqu'ici c'est le trouble de la parole articulée qui est l'objet principal des études. Quel que soit le nom qu'on lui donne, aphémie ou aphasie ou paraphasie, on entend toujours désigner une modification de la parole parlée.

C'est encore à la parole articulée que se rapportent les dis-

tinctions proposées par M. Proust en 1872[1] : 1° alogie ou trouble de la parole par perte de l'intelligence ; 2° amnésie verbale ; 3° aphasie ; 4° alalie mécanique.

Nous arrivons à un travail qui fait époque dans l'histoire de l'aphasie ; nous voulons parler de la monographie de Wernicke[2] : *le Syndrome aphasique, étude psychologique basée sur l'anatomie.* A cette date, la méthode clinique suivie par Trousseau et les auteurs anglais avait groupé dans l'aphasie tous les troubles du langage (parole articulée, compréhension des mots, écriture, lecture), et une seule localisation paraissait établie : celle de la parole articulée. Ce fut, sans doute, l'insuffisance des résultats obtenus par les méthodes clinique et anatomique qui poussa Wernicke à employer une autre méthode ; cette méthode, l'auteur allemand la définit lui-même « anatomo-psychologique » : anatomique, parce qu'elle s'appuie sur l'architecture générale des fibres de l'écorce cérébrale, donnée par Meynert ; psychologique, parce qu'elle déduit de la simple observation le mécanisme de la formation et de l'exercice du langage. Sans doute, Wernicke eut des précurseurs ; plusieurs médecins, Baginsky entre autres, avaient essayé d'éclaircir, par l'observation psychologique, le mécanisme du langage et les aphasies ; de plus, les autopsies avaient révélé l'importance des lésions postérieures chez les aphasiques, et Meynert avait même établi une « zone auditive » autour de la scissure de Sylvius ; mais Wernicke fit sienne cette méthode, parce qu'il fut le premier à la bien préciser et à en tirer une conception neuve des aphasies.

Voici, résumée, la conception générale de Wernicke : la parole (parole parlée, parole comprise) se compose d'une image motrice et d'une image sensorielle verbales ; ces images sont déposées dans la circonvolution qui entoure la scissure de Sylvius gauche : images motrices dans la portion antérieure, ou première circonvolution frontale de Leuret, depuis appelée troisième circonvolution frontale ; images sensorielles dans

1. Proust. De l'aphasie, *Archives de Médecine*, 1872.

2. Wernicke. *Der aphasische Symptomencomplex : eine psychologische Studie auf anatomischer Basis* (Breslau, 1874).

la première circonvolution temporale. Les images sensorielles auditives gardent un rôle prédominant, un pouvoir régulateur sur les images motrices (p. 16-17) ; la localisation de Broca est trop étroite (p. 14); ce sont là les seuls centres du langage. Leurs voies d'association sont au nombre de trois : voie sensorielle centripète, voie motrice centrifuge, voie d'association entre les deux centres, située dans le lobule de l'insula; cette dernière seule est spécialisée pour le langage ; les autres voies restent banales. Les aphasies sont au nombre de cinq : deux aphasies corticales, motrice ou sensorielle ; trois aphasies de conductibilité. L'écriture et la lecture n'ont pas un centre spécial, leur éducation passe par les deux phases suivantes : d'abord, la région optique banale de chaque hémisphère emmagasine les images visuelles des lettres et des mots comme celles d'un objet quelconque ; de même le centre moteur de la main, dans chaque hémisphère, s'exerce aux mouvements fins et délicats que nécessitera l'écriture : c'est la phase mécanique, pour ainsi dire, de l'éducation de la lecture et de l'écriture ; puis, les images visuelles banales vont être travaillées par le lobe temporal gauche : alors, seulement, elles deviendront des éléments du langage ; la lecture a lieu, parce que l'enfant entend intérieurement le mot qu'il voit ; l'écriture, de même, se fait, parce que l'enfant trace avec le centre des mouvements graphiques (centre de mouvements simples), le mot qu'il a entendu. Donc, pour l'écriture, il faut l'intégrité de la région optique droite et gauche, de la première circonvolution temporale gauche, du centre des mouvements fins de la main et de la voie anastomotique entre ces deux dernières circonvolutions ; pour la lecture mentale et à haute voix, il faut l'intégrité de la région optique droite et gauche, de la première circonvolution temporale gauche, du centre des images motrices verbales et de la voie anastomotique entre ces deux dernières circonvolutions ; cependant chez l'homme instruit, la lecture mentale, ou à haute voix des mots n'a plus besoin du lobe temporal gauche, mais, là encore, elle n'a pas un centre spécial. L'agraphie et l'alexie peuvent donc être produites par une foule de lésions ; ainsi,

dans l'aphasie motrice, l'agraphie pourra reconnaître trois mécanismes différents ; l'agraphie sensorielle existe au prorata de la surdité verbale ; l'agraphie accompagne ordinairement l'aphasie de conductibilité du lobule de l'insula. La lecture mentale des mots est conservée dans l'aphasie sensorielle et l'aphasie motrice, sauf chez les gens peu instruits : mais il y a toujours alexie littérale (p. 23, 26, 27, 28). Bref, Wernicke localise la parole parlée ou comprise ; il ne localise ni la lecture ni l'écriture. A la fin, Wernicke, remarque lui-même que la démonstration anatomo-pathologique de sa théorie reste très incomplète.

Ainsi, Wernicke se rapproche de Broca, en localisant la parole articulée dans la troisième circonvolution frontale gauche ; même il étend le centre moteur du médecin français à toute la circonvolution ; mais il s'éloigne complètement de la conception de Broca, en admettant que la destruction de la troisième circonvolution frontale gauche entraînera, outre la perte du langage articulé, celle de l'écriture, de la lecture mentale et à haute voix chez les gens peu instruits ; Wernicke dirait volontiers, à l'exemple de Trousseau, que les aphasiques moteurs écrivent et lisent aussi mal qu'ils parlent. Enfin, et c'est là le côté original, vraiment remarquable du travail de Wernicke, il crée une nouvelle localisation, la localisation de l'audition verbale ; ce qui l'amène à créer une nouvelle variété d'aphasie, l'aphasie sensorielle, produite par la lésion de la première circonvolution temporale gauche. Désormais, la doctrine des troubles du langage comprendra deux types cliniques principaux, l'aphasie motrice et l'aphasie sensorielle, et deux centres : ces deux centres seront unis par un système d'association passant à travers l'insula, le centre auditif réglant le fonctionnement du centre moteur.

Conformément à la théorie de Meynert, Wernicke[1] distingue le cerveau moteur (lobe frontal), le cerveau sensitif (lobe occipito-temporal) ; dans le premier vont se déposer toutes les images motrices, dans le

1. Nous donnons en petits caractères l'argumentation détaillée de la conception de Wernicke, avec un certain nombre de passages d'ordre technique purement psychologique. Nous suivrons ce mode d'exposition pour les travaux ultérieurs faits avec la même méthode.

second toutes les images sensitives ou sensorielles. Tout mouvement volontaire se fait par la réunion de l'image motrice et de l'image sensitive. Or la parole articulée est un mouvement volontaire; elle sera donc la résultante d'une image sensorielle déposée dans le lobe temporal, et d'une image motrice déposée dans le lobe frontal; au début, quand l'enfant apprend à parler, ces deux images seules sont en jeu, et c'est l'image sensorielle ou auditive qui doit provoquer l'image motrice dont elle reste l'excitant naturel; plus tard, avec les perfectionnements de l'éducation, le mot d'un objet peut être réveillé par d'autres images sensitives (visuelles, tactiles), et l'enfant parle ce mot, sans avoir nécessairement besoin de son image auditive; cependant, même à ce degré du développement, l'image auditive conserve un pouvoir régulateur plus ou moins conscient sur la parole articulée, grâce au système d'association qui unit les deux centres d'images.

Quelle est la situation exacte des centres et des conducteurs qui règlent la parole articulée, l'audition verbale et leur fonctionnement associé?

Sans entrer dans le détail critique des observations ou des autopsies, Wernicke déclare que l'étude du développement du langage, que les vérifications anatomiques et les faits cliniques avec leurs formes variées d'aphasies, concordent pour placer le centre du langage dans la circonvolution d'enceinte de la scissure de Sylvius avec la partie adjacente de l'insula; cette circonvolution d'enceinte se divise en deux portions : l'une antérieure, qui constitue la troisième circonvolution frontale, (centre moteur), l'autre postérieure, ou première circonvolution temporale (centre sensoriel); ces deux portions se trouvent réunies par un système de fibres qui court à travers le lobule de l'insula. Il déclare expressément que la localisation de Broca ne saurait constituer le seul centre moteur du langage articulé; ce centre est plus étendu. Quant aux conducteurs nerveux périphériques, ce sont : pour le centre moteur, les nerfs chargés de transmettre les mouvements aux lèvres, à la langue, etc., pour le centre sensoriel, les fibres de l'acoustique chargées de ramener à l'écorce du lobe temporal les impressions extérieures recueillies par l'oreille; ces conducteurs nerveux qui aboutissent aux deux centres du langage, les seuls réels pour Wernicke, n'ont aucune spécialisation; ils transmettent ce qui doit servir à la parole, comme une sensation ou un mouvement quelconque. Le seul faisceau blanc qui soit spécialisé pour le langage, dans la théorie de Wernicke, est le système d'association entre le centre auditif et le centre moteur. Nous aurons à nous rappeler ces données anatomiques, quand nous ferons la classification des aphasies, d'après le médecin de Breslau.

Dans l'éducation de la lecture, Wernicke distingue deux lectures : la lecture littérale ou lecture des lettres isolées, la lecture verbale ou lecture du mot entier; chacune de ces lectures peut se faire mentalement ou à haute voix.

Quand l'enfant apprend à lire, il commence par la lecture littérale : il voit une lettre, mais il la voit comme un objet quelconque, avec ses notions de forme, de longueur, d'épaisseur, toutes notions fournies évidemment par la sphère optique générale; il associe cette image visuelle avec l'image auditive verbale de la lettre (p. 25). Le premier résultat de l'éducation de la lecture est donc de provoquer le système d'association réunissant l'image visuelle de la lettre, objet quelconque, et son image auditive, élément du langage : alors l'enfant entend, puis arrive à lire la lettre qu'il vient de voir (lecture mentale), il la prononce (lecture à haute voix).

Ainsi, pour Wernicke, la première circonvolution temporale gauche, siège de l'audition verbale, intervient nécessairement dans l'éducation de la lecture littérale, mentale ou à haute voix; c'est là un postulatum pour l'auteur allemand, dirions-nous volontiers; la sphère optique ne peut qu'emmagasiner l'impression de la lettre comme l'impression d'un objet quelconque.

Mais l'enfant va apprendre la lecture du mot entier; cette lecture, au début, se fera par le même mécanisme que la précédente, et le lobe temporal gauche ou l'audition verbale du mot que l'enfant voudra lire, restera indispensable. Supposons que l'éducation soit poussée plus loin : la lecture deviendra plus parfaite, le mot sera vu « d'un seul trait » sans être décomposé en ses lettres constitutives; l'enfant le verra comme un symbole, et il le lira mentalement ou à haute voix, sans avoir besoin de l'évoquer, à l'état d'image auditive verbale dans son lobe temporal gauche.

L'écriture, au début, n'est qu'un dessin quelconque; l'enfant copie la lettre, grâce à un système d'association qui réunit l'image optique banale de la lettre au centre des mouvements de la main nécessaires pour copier; cette écriture, simple copie, n'est pas un élément du langage. L'écriture ne devient modalité du langage, que si le lobe temporal gauche entre en action, absolument comme pour la lecture littérale; que se passe-t-il? L'image optique banale de la lettre réveille l'image auditive de cette lettre; l'enfant entend la lettre, et, en associant son lobe temporal au centre des mouvements graphiques, il écrit son modèle : là encore, l'enfant copie, mais, distinction fondamentale pour Wernicke, il copie, non pas en dessinant, comme on copie un objet quelconque, mais en traçant un mot, qu'il entend, sous sa forme verbale, comme élément du langage; cette phase, dans l'éducation de l'écriture, est fondamentale aux yeux de Wernicke, car elle va créer entre le lobe temporal gauche et le centre des mouvements graphiques une voie d'association, suivant laquelle l'écriture sous modèle ou sous dictée aura lieu, toujours et fatalement. Enfin, arrive l'éducation de l'écriture spontanée : pour cette écriture, le lobe temporal est également indispensable, mais il sera actionné, non par l'image optique de la lettre comme dans l'écriture sous modèle, mais bien par l'intelligence

elle-même qui lui transmet le mot à écrire; bref, nous écrivons, comme le dit Wernicke, en nous guidant sur le son ou sur notre oreille.

Toutefois, Wernicke le note expressément, d'autres éléments entrent en jeu pour le bon fonctionnement de la lecture et de l'écriture : ainsi, une altération même partielle de la sphère optique peut gêner la lecture; de plus, l'écriture a besoin des mouvements très développés de la main pour se bien exercer; ce sont là, pour Wernicke les conditions mécaniques ou générales, du bon fonctionnement de l'écriture ou de la lecture.

Maintenant, déterminons les centres et les conducteurs que Wernicke fait agir dans le mécanisme de la lecture. Pour la lecture, chez l'homme peu cultivé, les voies optiques banales (centres et conducteurs) recueillent l'impression visuelle de la lettre; la lecture mentale se fait grâce au lobe temporal gauche et la lecture à haute voix, grâce à la troisième circonvolution frontale; chez l'homme instruit, la lecture littérale, mentale ou à haute voix, suivra le même chemin; par contre, la lecture mentale des mots s'est perfectionnée au point que le lobe temporal devient inutile : le mot écrit est reconnu dans son ensemble, par toute la sphère optique, comme un objet quelconque; mais, même pour cette lecture parfaite, Wernicke n'admet pas un centre spécial : la sphère optique banale agit seule. L'écriture sur modèle suit la voie optique générale, souvent le lobe temporal gauche, enfin le centre des mouvements graphiques; l'écriture sous dictée emprunte le chemin du lobe temporal et du centre des mouvements graphiques; enfin, dans l'écriture spontanée, c'est l'idéation qui actionne le lobe temporal, et ce lobe temporal fait partir le centre des mouvements graphiques; par ce mot « centre des mouvements graphiques », Wernicke entend simplement les mouvements fins et déliés de la main, acquis par l'habitude et l'éducation, mouvements dont nous nous servons dans l'acte d'écrire; mais ces mouvements existent dans les deux hémisphères, ils ne deviennent jamais des images graphiques, capables d'être évoquées spontanément, à l'égal de l'image motrice et de l'image auditive sensorielle; pourquoi ces mouvements graphiques restent-ils toujours mouvements simples, c'est-à-dire obligés, pour s'exercer, d'être mis en branle par une image sensitive? Wernicke en donne la raison suivante : l'enfant apprend à écrire quand il a déjà le sens musculaire très développé, il sait comment régler les contractions de ses muscles, il en possède tout le jeu; bref, il a des images motrices en grand nombre : il n'a donc aucun besoin de s'en créer de nouvelles pour bien écrire. Wernicke ajoute qu'on peut écrire avec sa main gauche, qui, évidemment, reste maladroite pour les mouvements de l'écriture, mais cette maladresse de la main gauche est aussi marquée pour les autres mouvements.

Ainsi, par sa méthode anatomo-psychologique, Wernicke a cherché à établir les lois du développement et du fonctionnement des princi-

pales modalités du langage (parole articulée, audition verbale, lecture, écriture); il a cherché à déterminer les centres corticaux et les conducteurs qui entrent en jeu. Il lui reste à donner tous les types d'aphasies que le clinicien peut rencontrer, avec leurs caractères différentiels : la chose sera facile, car sa classification pathologique doit découler nécessairement de sa classification physiologique.

Les aphasies corticales, par destruction des centres, sont au nombre de deux : aphasie corticale motrice, aphasie corticale sensorielle.

L'aphasie corticale motrice est produite par une lésion de la circonvolution d'enceinte dans sa partie antérieure ou frontale; pour bien montrer qu'il ne se contente pas de la localisation étroite de Broca, Wernicke appelle cette aphasie l'aphasie du lobe frontal. Le malade a perdu la parole articulée; parfois, il possède quelques mots qu'il emploie indistinctement, pour tous les objets, dans toutes ses phrases. L'audition verbale est intacte. L'écriture est gênée suivant plusieurs modes: si la lésion a détruit le centre des mouvements de la main, l'écriture sera atteinte puisque nous avons vu plus haut que l'écriture a besoin de mouvements très délicats pour son bon exercice; de même, les personnes habituées à parler ou à se dicter en quelque sorte ce qu'elles écrivent, deviendront agraphiques, dans l'aphasie corticale motrice, par suite de la perte du système d'association que leur éducation a développé entre les images motrices d'articulation et les mouvements graphiques; enfin, si la lésion a interrompu les fibres unissant le lobe temporal gauche et le centre des mouvements de la main, système d'association suivant lequel se fait ordinairement l'écriture spontanée, le malade perdra cette modalité de l'écriture. En résumé, Wernicke admet que, dans l'aphasie corticale motrice, le malade peut être agraphique, par trois mécanismes différents (perte des mouvements fins de l'écriture, perte du système d'association entre les images motrices d'articulation et les mouvements graphiques; enfin, destruction d'un autre système d'association entre ces mêmes mouvements graphiques et le lobe temporal gauche); mais il se refuse à admettre, pour les raisons indiquées plus haut à propos du mécanisme, de l'écriture, une agraphie produite par la destruction d'un centre d'images motrices graphiques. Pour la lecture, une distinction s'impose : la lecture à haute voix, littérale ou verbale, est supprimée, cela va de soi; par contre, la lecture mentale des mots est toujours conservée chez l'individu instruit, mais, chez celui qui, pour lire, a besoin d'épeler les mots, et, par conséquent, de se servir de ses images motrices d'articulation, les deux lectures, mentale et à haute voix, sont également détruites.

L'aphasie corticale sensorielle sera produite par une destruction de la partie postérieure de la circonvolution d'enceinte, ou première circonvolution temporale gauche. D'abord, l'audition verbale est plus ou moins gênée, suivant l'étendue même de la lésion destructive; elle peut être abolie complètement; puis, l'agraphie se montre parallèlement

à la surdité verbale, elle lui est superposable comme intensité. Quant à la parole articulée, le malade conserve un vocabulaire assez riche, dont on peut se rendre compte par des examens nombreux et bien appropriés; mais ce vocabulaire, il l'emploie plus ou moins incorrectement, à cause de la perte du pouvoir régulateur qu'exerce sur la parole articulée le centre de l'audition verbale. La lecture littérale est perdue; la lecture mentale des mots sera intacte, si le malade, en lisant, n'a pas besoin de son lobe temporal gauche; en d'autres termes, s'il est suffisamment instruit pour lire le mot d'un seul trait, comme un symbole, sans le décomposer en ses lettres constitutives; mais supposons que ce malade soit obligé d'épeler pour lire, son aphasie corticale sensorielle se compliquera nécessairement d'une alexie totale, littérale et verbale.

Quant aux autres aphasies, nous pouvons en distinguer trois types, suivant que la lésion détruit le conducteur auditif, le conducteur moteur, ou le système d'association entre le centre auditif et le centre moteur[1].

L'aphasie de conductibilité, auditive, n'aura une symptomatologie réelle que chez l'enfant; à cet âge le nerf auditif règle le développement simultané des images auditives et des images motrices d'articulation, nous l'avons vu plus haut; si les impressions extérieures sont supprimées, les images auditives et motrices seront arrêtées, l'enfant deviendra sourd, puis muet; la surdi-mutité n'a pas d'autre pathogénie. Ainsi, pour Wernicke, l'aphasie de conductibilité, du type auditif, ne peut exister que chez l'enfant; chez l'adulte, la destruction du nerf auditif détermine une surdité plus ou moins complète, mais jamais des phénomènes aphasiques isolés. Cette conclusion découle nécessairement de la théorie générale de Wernicke, qui n'admet aucune spécialisation dans les conducteurs nerveux périphériques pour les fonctions du langage.

Le second type d'aphasie de conductibilité, type moteur, sera produit par toutes les lésions capables de déterminer l'interruption des nerfs qui animent les muscles des lèvres, de la langue, du pharynx, etc.; la parole articulée et l'écriture seront gênées au prorata du nombre et de l'importance des nerfs détruits; cette aphasie de conductibilité, type moteur, s'accompagnera donc d'autres phénomènes paralytiques du côté des lèvres, de la langue, etc. Nous voyons, ainsi que, pour Wernicke, l'aphasie de conductibilité, type moteur, constitue ce que la plupart des néuropathologistes ont appelé depuis la dysarthrie.

Le troisième type d'aphasie de conductibilité est produit par la destruction du système d'association entre le centre auditif et le centre

1. A vrai dire, Wernicke donne le nom d'aphasie de conductibilité à ce dernier type seulement : là, les conducteurs et les centres sont bien spécialisés pour le langage; mais, depuis, l'usage a étendu la même dénomination aux deux autres types.

moteur; ce faisceau passe par le lobule de l'insula, mais Wernicke ne dit pas clairement s'il court à travers la substance grise ou en pleine substance blanche. Quoi qu'il en soit, Wernicke appelle encore cette aphasie de conductibilité : l'aphasie du lobule de l'insula. Cliniquement, l'audition verbale est conservée; le malade comprend tout ce qu'on lui dit; la parole articulée possède un vocabulaire très riche, à peu près normal, mais il y a de la paraphasie qui peut être aussi marquée que dans le type de l'aphasie corticale sensorielle; toutefois, cette paraphasie du lobule de l'insula est souvent améliorée spontanément par le malade, grâce au mécanisme suivant : le malade parle mal. mais il s'entend parler; donc, s'il est suffisamment attentif et intelligent, il peut corriger son choix défectueux d'expressions, et trouver le mot correct dans son vocabulaire qui reste très riche; ce serait là, pour Wernicke, la caractéristique clinique de la paraphasie du lobule de l'insula. Il y aura agraphie pour l'écriture spontanée et l'écriture sous dictée, puisque, nous l'avons vu, elles se font suivant le lobe temporal gauche et le lobule de l'insula; l'écriture sur modèle doit être possible, ajoute Wernicke. La lecture mentale des mots est intacte, mais la lecture littérale lui fait défaut.

Après avoir ainsi dressé sa classification des aphasies basée sur sa théorie psychologique du langage, Wernicke se demande si les cas cliniques et les autopsies rentrent bien dans les types qu'il vient d'établir théoriquement. Il déclare nettement que le matériel d'observations dont on peut disposer ne saurait servir à trancher la difficulté, pour deux raisons : les observations sont incomplètes, les autopsies sont trop rares ou mal faites. Aussi bien, pour étayer sa classification, est-il obligé de donner dix cas personnels, dont trois seulement ont été suivis de vérification; nous ne voulons pas entrer dans l'examen critique détaillé de ces observations ou autopsies; Wernicke lui-même, déclare à plusieurs reprises que ce sont là des faits incomplets, qu'il donne comme morceaux d'attente; sur les trois autopsies, deux, au moins sont trop discutables : le malade a été suivi peu de temps avant sa mort, la lésion était trop étendue; l'examen de la lecture et de l'écriture n'avait pas été fait.

A partir des travaux de Wernicke, l'étude de l'aphasie se complique : sans doute, elle s'enrichit d'une nouvelle localisation, la localisation de Wernicke, qui correspond plus spécialement à des troubles de l'audition verbale et de la lecture; on aura donc désormais, une aphasie motrice et une aphasie sensorielle, mais, en ce qui concerne le langage articulé, il y a, dès cette époque, matière à confusion : on aurait donc dû désigner par un nom différent le trouble du langage articulé.

suivant qu'il résulte d'une lésion de la troisième frontale, de la première temporale ou du lobule de l'insula. De plus, l'examen d'un aphasique sera moins simple qu'au temps de Broca, il devra comprendre, outre l'étude du langage articulé, celle de l'écriture et de ses diverses modalités (écriture spontanée, sous dictée, d'après un modèle), de la lecture mentale ou à haute voix, de la faculté de répéter. Wernicke a eu déjà le mérite de bien mettre en lumière, pourquoi cet examen multiple était indispensable, et à quels résultats précieux il pouvait et devait conduire.

En 1876, Kussmaul [1], dans son étude générale sur les troubles du langage, admet deux variétés de troubles de la parole articulée, l'une qu'à la suite des auteurs anglais il qualifie d'ataxique; elle correspond à l'aphémie de Broca et reconnaît pour cause une lésion du lobe frontal ou de l'insula; l'autre, amnestique, est liée à la perte de la mémoire auditive des mots et correspond au trouble de la parole qui se rencontre dans l'aphasie sensorielle de Wernicke; elle se distingue de la première par sa forme et est constituée par de la paraphasie. L'une et l'autre s'accompagnent d'habitude d'un trouble de l'écriture. En regard, il décrit deux modalités de troubles du langage auxquels il n'applique qu'à regret la dénomination de troubles aphasiques. Ils consistent dans la surdité et dans la cécité des mots.

En 1885, Lichtheim [2] reprend la théorie de Wernicke, et sa méthode anatomo-psychologique; il admet les mêmes centres et les mêmes types cliniques fondamentaux, mais il multiplie les formes secondaires et les conducteurs qui seraient spécialisés pour le langage; Wernicke, nous l'avons vu, admettait des conducteurs indifférents. Lichtheim distingue plusieurs systèmes d'association réunissant les centres du langage entre eux, ou avec l'idéation; ainsi, conducteur pour la parole articulée, ou centrifuge; conducteur pour la parole comprise, ou centripète, conducteur entre chaque centre (moteur ou sensoriel) et le siège de l'idéation; conducteur entre les deux centres du langage, à travers le lobule de l'insula. Lichtheim

1. Kussmaul. *Die Störungen der Sprache* (*Ziemssen's Handbuch*, 1876).
2. Lichtheim. Ueber Aphasie (*Deutsch. Arch. f. Kl. medicin.* 1885).

distingue donc sept types cliniques qu'il dénomme : aphasie nucléaire motrice; surdité verbale nucléaire; aphasie de conductibilité, centrale et périphérique, paraphasie de conductibilité; surdités verbales de conductibilité centrale et périphérique. Sa symptomatologie s'écarte quelque peu de celle proposée par Wernicke : la lecture est conservée dans l'aphasie motrice, mais la lecture mentale est toujours supprimée dans la surdité verbale, tandis qu'au contraire, l'écriture est conservée; ces variations viennent d'une conception légèrement différente du mécanisme de l'écriture et de la lecture. Lichtheim précise quelques points laissés dans l'ombre par Wernicke : l'agraphie de la paraphasie de conductibilité est une paragraphie; il insiste sur la faculté de copier les modèles qui restont intacts, même quand il y a agraphie. Lichtheim déclare, comme Wernicke, que le contrôle anatomopathogique reste, même après dix ans, très incomplet pour cette conception du langage et des aphasies.

Le professeur Lichtheim développe surtout le côté psychologique de la méthode de Wernicke; son but, il l'avoue, dans l'introduction, est de donner, d'une façon déductive, toute théorique, *à priori*, une classification de tous les types possibles d'aphasies, classification basée sur le mécanisme du langage normal. Comme pour la théorie de Wernicke, nous étudierons successivement le fonctionnement de la parole articulée, de l'audition verbale, de l'écriture, de la lecture; puis, nous déterminerons d'après Lichtheim, les centres et les conducteurs; enfin, cette classification du langage normal nous conduira à la classification pathologique, classification des aphasies. Le mécanisme du langage normal, proposé par Lichtheim, se rapproche beaucoup de la théorie générale de Wernicke; la parole articulée et l'audition verbale se développent, par la formation d'images motrices et d'images auditives; ces dernières conservent une certaine prédominance; ces deux sortes d'images constituent, pour Lichtheim comme pour Wernicke, le fondement même du langage. L'écriture et la lecture sont deux autres modes d'expression de la pensée, qui sont intimement liés aux images précédentes, s'acquièrent grâce à elles, et s'exercent de même; ainsi, pour Lichtheim, la lecture se fait toujours par l'intermédiaire des images auditives, qu'il s'agisse de la lecture mentale ou à haute voix; l'écriture sous dictée a également besoin des images auditives; pour l'écriture spontanée, Lichtheim n'ose décider si l'idéation actionne le centre des mouvements graphiques en passant par le centre des images motrices d'articulation, ou bien en allant innerver le centre des images auditives pour

atteindre par cette voie détournée le centre des mouvements graphiques; Lichtheim déclare que l'observation de Wernicke (cas du malade Adam) plaiderait pour le passage à travers le centre des images auditives, mais cette observation n'a pas été suivie d'autopsie; les autres cas sont trop complexes..

A côté de ces points de contact, avec la théorie de Wernicke, la conception de Lichtheim offre une grosse différence : Lichtheim admet une voie entre le siège supposé de l'idéation et les centres des images motrices d'articulation ou des images auditives; cette intervention du centre de l'idéation créera deux nouveaux types d'aphasie..

Quant aux centres et aux conducteurs, Lichtheim, pour la parole articulée et l'audition verbale, admet les deux localisations corticales de Wernicke; le système d'association qui réunit ces deux centres, siège vraisemblablement dans le lobule de l'insula, en pleine substance grise ou dans les faisceaux blancs, comme l'a soutenu Wernicke; cependant Lichtheim fait observer que la démonstration absolue manque encore. A propos des conducteurs entre le centre de l'idéation et ceux des images motrices ou auditives, Lichtheim fait remarquer que comme la plupart des auteurs, il n'admet pas un centre unique de l'idéation; l'idéation existe dans une série de points, mais les faisceaux blancs partis de tous ces points se réunissent les uns aux autres pour pénétrer au niveau des circonvolutions de Broca ou de Wernicke; c'est à ce niveau donc, non loin de ces deux circonvolutions, en pleine substance blanche, qu'une lésion sera capable d'interrompre les faisceaux dits de l'idéation. La voie motrice est connue quant à ses points de départ et d'arrivée (troisième circonvolution frontale gauche, bulbe), mais son trajet reste hypothétique : on ne sait si les fibres passent dans les deux hémisphères ou si elles vont d'un trait au bulbe; cependant, la majorité des auteurs penche pour la deuxième hypothèse; alors, Lichtheim fait observer qu'une lésion de la capsule interne à gauche devrait donner de l'aphasie; or, c'est rarement le cas si l'on étudie les observations publiées; Lichtheim croit donc pouvoir conclure qu'une partie des fibres émanées de la troisième circonvolution frontale gauche doit aller au bulbe par l'hémisphère droit. La voie auditive est encore plus mal déterminée; le point de réunion des deux portions des nerfs auditifs destinées à transmettre au centre de Wernicke les impressions auditives verbales est très vraisemblablement dans la substance blanche du lobe temporal, car les observations publiées de lésions bulbaires, protubérantielles ou capsulaires ne parlent pas de troubles de l'audition verbale, sauf une observation de Vetter, qui, d'ailleurs, reste discutable.

Lichtheim passe à la classification des aphasies et à leurs caractères cliniques. Mais quelle nomenclature employer? En juin 1884, Lichtheim, communiquant son travail à la Société des neuropathologistes allemands, avait accepté la nomenclature de Wernicke : aphasie motrice, aphasie sensorielle; cette nomenclature était justifiée, alors que tous les types

cliniques connus s'accompagnaient d'un trouble plus ou moins marqué de la parole articulée; mais son schéma a créé certains types qui ne doivent présenter aucune modification de la parole articulée; Lichtheim croit plus logique d'appeler les types moteurs aphasies, et les types sensoriels, surdité verbale, comme l'avait déjà proposé Kussmaul; ainsi, cette nomenclature prend, dans chaque groupe, le symptôme le plus saillant, bien que, pour les types moteurs comme pour les types sensoriels, d'autres symptômes importants existent à côté de la perte de la parole articulée ou de la compréhension des mots parlés. Partant de cette nomenclature générale, Lichtheim distingue l'aphasie nucléaire ou corticale, l'aphasie de conductibilité centrale et l'aphasie de conductibilité périphérique; de même, la surdité verbale se décomposera en surdité verbale nucléaire, surdités verbales de conductibilité, centrale ou périphérique.

Cette nouvelle nomenclature nous donnera les types cliniques et leurs caractères, comme il suit :

1° Aphasie nucléaire, par destruction du centre des images motrices d'articulation : perte de la parole spontanée, de la faculté de répéter, de la lecture à haute voix, de l'écriture spontanée, de l'écriture sous dictée; conservation de la compréhension de la parole, de la lecture mentale, de la faculté de copier un modèle.

2° Aphasie de conductibilité centrale, par destruction des faisceaux de l'idéation en un point de faisceaux blancs voisin du siège des images motrices : perte de la parole spontanée et de l'écriture spontanée. Conservation des autres modes du langage.

3° Aphasie de conductibilité périphérique, par destruction des fibres blanches qui réunissent au bulbe le centre des images motrices : perte de la parole volontaire, de la faculté de répéter et de lire à haute voix.

4° Surdité verbale nucléaire, par destruction du centre des images auditives : perte de la compréhension de la parole, de la compréhension de l'écriture, de la faculté de répéter, de la faculté d'écrire sous dictée, de la lecture à haute voix; conservation de la parole spontanée avec paraphasie de la faculté d'écrire et de copier un modèle.

5° Surdité verbale de conductibilité centrale, par destruction des faisceaux de l'idéation en un point des faisceaux blancs, voisin du siège des images auditives : perte de la compréhension de la parole et de l'écriture.

6° Surdité verbale de conductibilité périphérique, par destruction des fibres blanches qui réunissent l'oreille au centre des images auditives : perte de la compréhension de la parole, de la faculté de répéter, de la possibilité d'écrire sous dictée.

7° Paraphasie de conductibilité, par destruction du faisceau d'association entre les centres des images motrices d'articulation et des images auditives : paraphasie dans la parole spontanée, dans l'acte de répéter, de lire à haute voix; paragraphie dans l'écriture spontanée et dans l'écriture sous dictée..

Lichtheim met ces types cliniques, établis théoriquement, en parallèle avec les observations publiées et les autopsies; cet examen ne peut être bien approfondi, de l'aveu même de Lichtheim; les observations publiées, même depuis le travail de Wernicke, sont incomplètes ou sans autopsies; même Lichtheim déclare qu'il ne connaît dans la littérature aucun type d'aphasie ou de surdité verbale nucléaires qui rappelle les symptômes établis par son schéma; il en donne cette raison que souvent les cas sont complexes, qu'il s'agit d'une aphasie totale, comprenant tous les modes du langage. Quant à l'aphasie de conductibilité, centrale ou périphérique, l'auteur allemand affirme que les cas publiés en sont nombreux; mais il ne donne aucune autopsie, et les exemples sont exclusivement des exemples cliniques ; nous pouvons faire les mêmes remarques au sujet des autres types d'aphasie ou de surdité verbale. Donc, nous sommes obligés de conclure que le schéma de Lichtheim s'appuie bien sur quelques observations cliniques; mais son auteur ne donne ou n'indique dans la littérature aucune autopsie démonstrative; les types établis restent donc absolument théoriques, déductifs, même après la comparaison avec les observations publiées, comme l'avouait, d'ailleurs, Lichtheim lui-même au début de son travail. Lichtheim donne bien, à propos de la paraphasie de conductibilité, une observation de Wernicke avec autopsie; mais, après lecture attentive, nous devons déclarer que le tableau clinique est trop peu détaillé, que la lésion était énorme, dépassant de beaucoup les limites prévues pour la localisation de la paraphasie de conductibilité.

De 1883 à 1886, M. Charcot, par ses leçons et par les thèses de ses élèves, fit connaître la façon dont il concevait les troubles du langage. Cette conception a le grand avantage d'être à la fois plus médicale et plus claire que les précédentes. Chacun des actes principaux du langage est représenté dans l'écorce cérébrale par un centre au niveau duquel s'emmagasinent les souvenirs verbaux. Il y aura donc un centre pour l'audition, un centre par la lecture, un centre pour la parole articulée, un centre pour l'écriture ; ce qui se fixe dans ces deux derniers, qui sont des centres d'émission,

c'est le souvenir des mouvements exécutés pour prononcer ou pour écrire tel ou tel mot.

L'éducation des centres moteurs s'effectue naturellement sous le contrôle et avec l'aide des centres de réception. Lorsque nous apprenons à parler, nous répétons le mot entendu ; lorsque nous apprenons à écrire, nous copions le mot lu ; mais il arrive un moment où, par le fait de l'habitude chacun de ces centres devient autonome et susceptible à lui seul de réveiller l'image verbale.

Dans la pratique, l'homme s'adresse principalement à un seul de ces centres toujours le même pour un même individu : c'est d'ordinaire au centre, auditif ou au centre moteur d'articulation, bien souvent aux deux à la fois. Mais pour certaines personnes, ce sera le centre visuel, exceptionnellement le centre graphique qui prendront une importance prédominante ; d'autres enfin se serviront indifféremment de chacun des quatre centres : il y a, en un mot, des auditifs, des moteurs, exceptionnellement des visuels, plus exceptionnellement encore des graphiques ; il y a enfin des indifférents. En conséquence chaque fois que l'un de ces centres sera détruit, la fonction qui lui est dévolue sera abolie, mais relativement à la fonction des autres centres, le retentissement de cette destruction localisée sera variable et en proportion de l'importance fonctionnelle acquise par le centre qui aura été intéressé : considérable si ce centre était prédominant, insignifiant ou nul, si ce centre n'avait qu'une action restreinte.

En 1885-1886, Wernicke [1] fait une longue analyse critique des travaux récents parus sur les aphasies ; il rappelle notamment ceux de Lichtheim, qui a multiplié les types cliniques ou les localisations au niveau des conducteurs, et ceux de Charcot qui a admis un centre des images graphiques et des images visuelles verbales. Wernicke accepte les nouveaux types créés par Lichtheim ; mais, au lieu de sa nomenclature, il conserve celle qu'il avait proposée autrefois et se contente de l'étendre en créant les aphasies transcorticales, les aphasies sous-corticale, motrice et sensorielle ; seulement

1. Wernicke : Einige neuere Arbeiten uober Aphasie (*Fortschritte der Medicin*, 1885-1886).

il admet, à la suite d'une observation de Grashey, que l'écriture et la lecture fonctionnent toujours suivant un mécanisme d'épelage, pour lequel la voie auditivo-motrice (centres et conducteurs) doit être intacte, cette nouvelle conception amène Wernicke à la conclusion suivante : l'alexie et l'agraphie accompagnent toujours l'aphasie corticale, motrice ou sensorielle, chez tout le monde, même chez l'homme instruit. Quant aux centres de l'écriture et de la lecture proposés surtout par Charcot, Wernicke continue à les nier; il ne connaît aucune observation qui démontre leur existence; dans les cas de cécité verbale corticale, il y avait toujours un rétrécissement plus ou moins marqué, souvent hémiopique, du champ visuel.

Wernicke accepte les nouvelles localisations, au niveau des conducteurs, que Lichtheim a proposé en appliquant sa méthode inaugurée dans son mémoire de 1874; mais il se refuse à admettre sa nomenclature, qu'il juge mal fondée : le terme « aphasie » a depuis longtemps acquis droit de cité pour désigner tous les troubles du langage; pourquoi le changer? L'usage a réservé les « noyaux » à la protubérance et au bulbe à propos de l'origine des nerfs craniens; c'est compliquer inutilement les choses, que d'étendre cette dénomination à l'écorce cérébrale elle-même. Wernicke conserve donc les termes de son premier travail, et il donne la nomenclature suivante, qui, depuis, est devenue classique : aphasies corticales, motrices ou sensorielles; aphasies sous-corticales, motrices ou sensorielles; aphasies transcorticales, motrices ou sensorielles; aphasie de conductibilité.

Nous ne voulons pas entrer dans le détail des symptômes que Wernicke assigne à chacune de ces formes; sa classification est la même que celle de Lichtheim, sauf pour la lecture de l'écriture. En effet, Wernicke va modifier beaucoup sa conception générale de la lecture et de l'écriture, à la suite de la publication d'une observation de Grashey[1]; le malade présentait le phénomène singulier que voici : il trouvait les noms des objets qu'on lui présentait, seulement s'il pouvait les écrire lettre par lettre, l'une après l'autre, en regardant les objets; même, les substantifs et les verbes dont il se servait dans la conversation, il ne pouvait se les rappeler qu'en les écrivant lettre par lettre. Cette variété d'aphasie, amnésique pour Grashey et Wernicke, guérit complètement, au fur et à mesure que la mémoire s'améliora. L'auteur allemand ne craint pas de déclarer que cette observation constitue le progrès le plus décisif, accompli depuis dix ans, dans la question des aphasies; elle lui

1. Grashey : Ueber Aphasie (*Archiv. f. Psych. u. Nervenh.* Bd. XVI, 1885).

donne la preuve absolue que le mécanisme du langage, pour la lecture et l'écriture, est un mécanisme d'épelage; or, l'épelage, c'est-à-dire la décomposition des mots en leurs lettres constituantes, ne peut se faire que suivant le système d'association unissant le lobe temporal gauche et le centre de Broca, nous l'avons vu dans l'exposé de la théorie générale de Wernicke; l'auteur allemand est donc amené à conclure que toute aphasie motrice ou sensorielle, corticale, s'accompagne fatalement d'alexie et d'agraphie, pour cette raison unique qu'elle interrompt en un point quelconque la voie auditive, motrice, suivant laquelle se fait l'épelage nécessaire à la lecture et à l'écriture normale; la copie mécanique, seule, sera conservée aussi bien dans l'aphasie corticale motrice que dans l'aphasie corticale sensorielle. Wernicke est donc encore plus catégorique qu'en 1874, pour la négation des deux centres, graphique ou visuel; l'un n'existe pas plus que l'autre, et pour les mêmes raisons; nous écrivons et nous lisons avec nos deux hémisphères; les mouvements de la main nécessaires pour écrire sont sans doute des mouvements perfectionnés par l'éducation et l'habitude, mais ils restent de simples mouvements; jamais, pour Wernicke, il n'y aura formation d'un centre d'images graphiques, au sens de Charcot; de même, quand nous lisons, la sphère optique de chaque hémisphère reçoit l'impression de la lettre, cette impression est rendue très fine par l'habitude et l'éducation, mais ce n'est pas une modalité du langage, ce n'est pas une image visuelle verbale : la première circonvolution temporale seule, quand elle aura travaillé, qu'on nous passe le mot, l'impression optique banale de la lettre, en fera un élément vrai du langage; ce sont là les seules modifications que Wernicke fait subir à la conception générale de Lichtheim qui, d'ailleurs, avait simplement appliqué, en lui donnant une plus grande extension, sa méthode anatomo-psychologique de 1874.

En 1891, Freud soumet à une analyse critique, que nous avons malheureusement trouvée trop basée sur le raisonnement et les déductions psychologiques, l'ensemble de la conception des aphasies proposée par Wernicke et Lichtheim dans leurs travaux successifs. Freud conclut que les aphasies centrales et de conductibilité ne sont différenciées ni par leurs symptômes ni par leurs lésions; ainsi, la symptomatologie d'une aphasie dite centrale ou corticale ressemble par plusieurs côtés à celle d'une aphasie de conductibilité; de plus, la même lésion donne en clinique tantôt un type d'aphasie centrale, tantôt un type de conductibilité. Freud croit qu'on a fait fausse route en cherchant à localiser des aphasies; elles proviennent d'un trouble du fonctionnement de

toute la zone du langage et de ses nombreux systèmes d'association; les aphasies sont toutes des aphasies de conductibilité; les lésions corticales seules, peuvent leur donner naissance. Freud emploie donc le mot « aphasies de conductibilité » dans un sens tout à fait spécial: Lichtheim et Wernicke entendaient par là les aphasies produites par la lésion des faisceaux blancs sous-corticaux; pour Freud, ce sont les fibres intra-corticales elles-mêmes dont l'interruption causera ses aphasies de conductibilité. Cette conception des aphasies de Freud s'ajoute à une théorie toute spéciale de la faculté du langage: le mot, parlé, entendu, lu ou écrit, est un tout complexe, un acte psychique, une résultante du fonctionnement de toutes les circonvolutions de la zone du langage ainsi que l'appelle Freud, actionnée par des excitations sensitives ou volontaires (lois de Ch. Bastian). Cette zone du langage, Freud la place autour de la scissure de Sylvius, d'une part entre les terminaisons des nerfs optiques et auditifs, d'autre part entre les centres moteurs (bras et face). Les centres du langage existent, au sens anatomique: ce sont les points extrêmes de la zone du langage; mais, contrairement à l'opinion classique (Broca, Wernicke, Charcot, Lichtheim), ils n'existent pas au sens fonctionnel.

Freud[1] veut démontrer que l'ensemble des faits connus n'autorise pas la division fondamentale des aphasies en aphasies centrales et aphasies de conductibilité, division acceptée par la majorité des auteurs après les travaux de Wernicke et de Lichtheim; en effet, pour bien établir cette division, les auteurs auraient dû, d'après Freud, satisfaire à deux conditions: différencier d'abord en clinique les troubles aphasiques dus aux lésions des centres et ceux dus aux lésions des conducteurs, puis trouver en anatomie pathologique des lésions dissemblables pour chaque symptôme élémentaire. Freud, alors, examine la symptomatologie donnée par Wernicke et Lichtheim; il examine les cas publiés et un très petit nombre a été accompagné de la vérification nécropsique; nous ne pouvons suivre l'auteur dans sa critique nous donnerons ses conclusions: au point de vue clinique, centres et conducteurs fournissent, quand ils sont altérés, les mêmes symptômes élémentaires: ainsi, la paraphasie, due à la destruction de la première circonvolution temporale gauche, est identique à la paraphasie due à la destruction

1. FREUD: *Zur Auffassung der Aphasien*, Vienne, 1891.

du conducteur auditivo-moteur, qui passe par le lobule de l'insula: de même l'aphasie motrice centrale, type Broca, ressemble absolument, pour la perte de la parole spontanée, à l'aphasie motrice de conductibilité. Au point de vue anatomique, Freud conclut que, d'après les autopsies faites notamment au sujet de l'aphasie motrice transcorticale, des lésions très diversement placées, déterminent la même symptomatologie. Donc, la localisation des facultés élémentaires du langage dans les centres de l'écorce cérébrale ou dans les faisceaux blancs, localisation commencée par Broca, continuée par Wernicke et Lichtheim, n'est autorisée ni par la clinique, ni par les résultats anatomo-pathologiques. Freud applique ces conclusions à la théorie des aphasies, et il déclare que les formes cliniques des aphasies ne sauraient s'expliquer par des localisations différentes.

Après avoir ainsi fait le procès de la doctrine classique, Freud cherche à édifier une nouvelle théorie des aphasies. Il commence par un raisonnement pur : puisque chaque type classique ne peut s'expliquer par la destruction invariable d'un centre ou d'un conducteur, il doit nécessairement trouver sa cause dans le mauvais fonctionnement simultané ou l'interruption de plusieurs systèmes d'association ; chaque type clinique sera donc une résultante ; toute aphasie sera une aphasie de conductibilité. Freud part de cette base psychologique pour établir les voies anatomiques du langage ; il admet une vaste zone qui comprend toute la portion de l'écorce de l'hémisphère gauche située entre les terminaisons des nerfs optiques et auditifs d'une part, entre les terminaisons des fibres motrices ou pyramidales d'autre part ; cette zone entoure principalement la scissure de Sylvius, il n'y a aucun point spécialisé pour une image motrice ou sensorielle ; toutes les portions de la zone du langage travaillent, avec la même force, à la production du mot: ainsi, Freud refuse d'admettre, comme Wernicke et Lichtheim, que la cellule de la troisième circonvolution frontale gauche soit à elle seule capable de produire l'image motrice verbale ; cette image motrice verbale constitue, pour Freud, un acte psychique ; or l'acte psychique le plus simple est toujours une résultante de plusieurs phénomènes physiques (mouvements et sensation), il ne peut donc être produit par une cellule unique; en conséquence, il ne sera pas localisé au niveau d'un centre ou d'un conducteur : les éléments physiques (mouvements et sensations), dont l'acte psychique est la résultante, sont seuls localisables, parce qu'il s'agit de phénomènes simples ; l'acte psychique (images motrice, images auditives verbales) sera toujours un phénomène complexe; pour Freud, l'erreur de Wernicke et de Lichtheim a justement été dans la confusion des phénomènes physiques et des phénomènes psychiques: on ne saurait les identifier, au point de vue de la doctrine des localisations.

Après cet échafaudage psychologique, que nous avons cherché à résumer, Freud va pénétrer le fonctionnement intime de la zone

du langage; cette zone du langage doit élaborer les mots grâce à de vastes systèmes d'association qui existeront d'abord entre ses diverses parties constitutives, puis entre les autres régions de l'écorce destinées aux simples mouvements ou sensations. Freud propose pour fixer le mécanisme de ce fonctionnement, les lois données par Charlton Bastian[1], justement à la suite d'études surtout psychologiques sur les aphasies; nous donnerons simplement l'énumération de ces lois, sans entrer dans les détails de la doctrine de l'auteur anglais, car nous ne voulons pas transformer cette revue historique en un article de psychologie pure, ayant dû nous borner à marquer les principales étapes de la méthode psychologique dans la question des aphasies. Voici ces principales lois de Ch. Bastian: on peut distinguer trois états pathologiques dans un centre : 1° son inexcitabilité aux excitants d'ordre volontaire, avec conservation de l'excitabilité pour les voies associées et les excitants d'ordre sensitif; 2° son inexcitabilité presque totale, sauf aux excitants d'ordre sensitif; 3° son inexcitabilité totale. Freud croit que tous les types cliniques d'aphasies peuvent s'expliquer par l'une de ces lois de Bastian ; la zone du langage perdra son excitabilité suivant tel mode, il en résultera telle aphasie; des lésions très diversement placées, dans la zone ou en dehors de la zone de langage, des lésions variables comme étendue et comme intensité, seront capables de produire l'aphasie: Freud arrive ainsi à mettre d'accord sa conception avec les observations cliniques et les autopsies, qui montrent, d'après sa critique, la diversité des lésions et la variabilité des symptômes pour une même lésion.

Le dernier travail dont nous ayons à nous occuper, est la thèse du Dr Mirallié (Paris, mars 1896), thèse qui résume l'opinion de M. Déjerine déjà énoncée dans une série de mémoires originaux et de communications à la Société de Biologie[1]. Si nous comparons avec les doctrines précédemment émises la conception de M. Déjerine, nous la dirons éclectique, en ce sens qu'elle se rapproche et s'éloigne par plu-

1. Charlton Bastian : *On different kinds of aphasia* (*Britisch med. Journal* London, 1887).

1. Déjerine : Sur un cas d'aphasie sensorielle (cécité et surdité verbales) suivie d'autopsie (*Soc. de Biologie* 1891). — Sur un cas de cécité verbale avec agraphie, autopsie (*Soc. de Biologie* 1891). — De l'agraphie, leçon clinique (*Annales de Médecine*, 1891). — Contribution à l'étude anatomo-pathologique et clinique des différentes variétés de cécité verbale (*Soc. de Biologie*, 1892).

Déjerine et Vialet : Contribution à l'étude de la localisation anatomique de la cécité verbale pure (*Soc. de Biologie*, 1893).

Déjerine : Aphasie sensorielle (*Bullet. médical*, 20 mars 1895).

Déjerine et Mirallié : La lecture mentale chez les aphasiques moteurs (*Soc. de Biologie*, juillet 1895).

sieurs côtés des théories de Wernicke, de Charcot et de Freud Comme Wernicke, M. Déjerine admet les deux centres, moteur et auditif; les aphasies corticales, motrice et sensorielle; les aphasies sous-corticales, motrice et sensorielle; de même dans sa symptomatologie de l'aphasie motrice et de l'aphasie sensorielle, il range la cécité verbale et l'agraphie. Nous ajouterons que, sur cette question de l'agraphie, M. Déjerine, dans plusieurs mémoires ou leçons, a développé les arguments déjà mis en avant par Wernicke, en les renforçant par plusieurs considérations d'ordre anatomique ou psychologique, pour démontrer l'absence des images motrices graphiques; il a contribué par ses autopsies à faire bien connaître l'agraphie sensorielle; également, il a précisé la symptomatologie et la localisation de certaines aphasies sous-corticales, motrice ou sensorielle, et en particulier de l'alexie sous-corticale qu'il a appelée cécité verbale pure; mais M. Déjerine s'écarte de la théorie de Wernicke en acceptant un centre des images visuelles verbales; c'est lui, d'ailleurs, qui a apporté la première constatation anatomique démontrant la localisation de la cécité verbale dans le pli courbe; en acceptant ce centre visuel verbal, M. Déjerine donne à l'aphasie sensorielle une localisation plus étendue que celle de Wernicke; pour l'auteur allemand, l'aphasie sensorielle ou surdité verbale est produite par la destruction de la première circonvolution temporale gauche, centre des images auditives du langage, et cette surdité verbale entraîne, comme l'aphasie motrice, une alexie totale, uniquement parce que les images auditivo-motrices sont nécessaires à la lecture comme elles le sont à l'écritures pour M. Déjerine, l'aphasie sensorielle est produite par une lésion du gyrus supra-marginalis, du pli courbe et de la première temporale gauche. Enfin, M. Déjerine rejette les aphasies transcorticales de Wernicke et de Lichtheim, dont il ne connaît aucune observation suivie d'autopsie : ce sont des types de transition ou de guérison au début. Quant à la théorie de Freud, M. Déjerine admet, lui aussi, une zone du langage, et toute lésion de cette zone entraîne une altération du langage intérieur et, par suite, des altérations manifestes ou latentes de

toutes les modalités du langage (parole, audition, lecture, écriture), avec trouble prédominant sur la fonction des images directement détruites; mais il s'éloigne catégoriquement de la doctrine de Freud en admettant des centres d'images anatomiquement et fonctionnellement distincts, des aphasies par lésions de ces centres, des aphasies par lésions des faisceaux blancs sous-corticaux; nous avons vu que, pour le médecin de Vienne, toutes les aphasies étaient produites par l'interruption des faisceaux d'association intra-corticaux (aphasies de conductibilité de Freud).

Il faut ajouter que, dans une publication récente (congrès de Lyon, 1894) relative d'une part à la question de l'agraphie, d'autre part à celle des aphasies sous-corticales, M. Pitres continue à penser qu'il existe pour l'agraphie un centre spécial dans l'écorce. D'un autre côté, cet auteur ne croit pas pouvoir admettre les aphasies motrices sous-corticales, considérant que ces cas rentrent dans la catégorie des dysarthries et sont à rapprocher des paralysies pseudo-bulbaires bien plus que des aphasies.

On voit que si l'étude de l'aphasie a fait des progrès considérables non seulement depuis 1825, mais aussi, depuis 1861, il est difficile de la considérer comme achevée; qu'un certain nombre de points qui la concernent sont encore en discussion, et que la multiplicité des phénomènes cliniques et la variété des constatations anatomiques devenues nécessaires rend bien souvent les observations anciennes difficiles à utiliser.

(*A suivre.*)

VII

ÉTUDE DES

DIVERSES VARIÉTÉS DE STREPTOCOQUES

INSUFFISANCE DES CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES INVOQUÉS POUR LEUR DIFFÉRENCIATION

Par MM. **F. WIDAL** et **F. BEZANÇON**

L'histoire du streptocoque, qui ne date pas de vingt ans, a déjà passé par des phases bien diverses : l'opinion médicale a penché alternativement pour la pluralité ou l'unité d'origine des divers streptocoques trouvés chez l'homme. L'un de nous a contribué, il y a huit ans déjà, à montrer l'identité du streptocoque isolé des plaques érysipélateuses par Fehleisen et du streptocoque isolé du pus des abcès par Pasteur, Rosenbach Ogston et Passet. L'accord était presque universel à ce sujet, lorsqu'en ces dernières années nous avons assisté à un essai de restauration pluraliste tenté sur un autre terrain.

Divers auteurs, principalement à l'étranger, ont essayé de séparer en espèces distinctes les streptocoques trouvés dans la bouche normale ou dans la bouche des angineux. Certains ont même été jusqu'à considérer les streptocoques isolés de la bouche et du sang des scarlatineux comme une espèce particulière.

Dans une série de communications, nous avons essayé de démontrer qu'aucun des prétendus caractères différentiels invoqués ne résistait à la critique et que l'on devait envisager à l'heure actuelle les divers microbes en chaînettes

trouvés chez l'homme sain ou malade comme les races transformables d'une seule et même espèce.

Il y a là plus qu'un point de pure doctrine, mais un fait intéressant au premier chef, l'étiologie et la prophylaxie des maladies à streptocoques.

Les idées exposées par M. Lemoine dans le dernier numéro de ces Archives « Sur la variabilité dans la forme et dans les caractères de cultures du streptocoque » sont donc celles que nous soutenons depuis deux ans, et ses recherches à ce sujet sont confirmatives des nôtres, comme on peut le voir dans le *Bulletin de la Société médicale des hôpitaux* du 18 mai, du 1er juin, du 27 juillet 1894, et dans l'article « Streptococcie » du *Traité de médecine et de thérapeutique* (t. I, 1895).

Nos recherches de 1894 avaient porté sur 122 échantillons de streptocoques, provenant de 89 sources différentes dont voici l'énumération : 20 bouches normales, 49 bouches pathologiques (érysipèle, scarlatine, rougeole, variole, angine pultacée, phlegmoneuse, pseudo-membraneuse, diphtérique, fièvre typhique, grippe, pneumonie) 1 duodenum normal, 10 infections puerpérales, 1 lymphangite, 5 érysipèles, 1 abcès typhique, 1 purpura, 1 mammite contagieuse.

Nos recherches actuelles ont porté sur 144 échantillons et nos conclusions restent celles que nous avions émises dans l'article « Streptococcie » déjà cité.

Nous allons passer rapidement en revue les divers essais de classification proposés et rappeler et développer les arguments qui nous ont déjà servi pour leur réfutation.

Dans une période de début, on avait différencié *a priori* tous les streptocoques trouvés dans des lésions anatomiquement différentes. A côté du streptocoque de Fehleisen et du streptocoque du pus d'Ogston, de Rosenbach et de Passet, on décrivait le streptococcus pyogenes malignus (Flügge); le streptococcus septicus (Nicolaier et Guarnieri), le streptococcus perniciosus (Eberth et Wolff), etc. Cette classification toute primitive, dernier reflet des théories organiciennes, ne pouvait être qu'une classification d'attente.

Une division d'après l'aspect morphologique a été essayée

par Lingelsheim [1]. Cet auteur a classé les streptocoques en *streptococcus brevis* ou à courtes chaînettes et en *streptococcus longus* ou à chaînettes allongées et à grains très nombreux.

Kurth [2] a ajouté à cette nomenclature un *Streptococcus conglomeratus* isolable surtout dans la scarlatine, et dont les grains réunis en amas ne formeraient de rares et courtes chaînettes qu'à la périphérie de l'agglomération.

Doleris et Bourges [3] ont isolé d'un abcès pelvien un streptocoque se décolorant par la méthode de Gram. Étienne [4] a retiré des fausses membranes d'une angine un streptocoque présentant le même caractère. De tous les streptocoques que nous avons examinés, deux, celui de la mammite contagieuse, étudié par Nocard, et un streptocoque retiré de crachats de phtisiques, se décoloraient plus ou moins par le Gram. C'est là, comme nous l'avons déjà dit ailleurs, un fait trop exceptionnel pour qu'on puisse en tirer un élément de différenciation utile en pratique. Récemment encore, M. Lemoine [5] a montré la fragilité de ce caractère, il a vu deux streptocoques, qui d'abord ne prenaient pas le Gram, se colorer par cette méthode après passage sur gélose.

Diverses classifications ont été tentées d'après l'aspect des cultures en différents milieux.

L'apparence des colonies sur gélatine aurait servi à Mannaberg à décrire un streptocoque spécial dans l'urine d'un brightique. Babès, dans les poumons d'un enfant mort de gangrène pulmonaire a trouvé un streptocoque très virulent et liquéfiant lentement la gélatine en la colorant en brun. Ce sont là des faits d'exception qui sont d'ailleurs restés isolés dans la science.

Veillon insiste sur l'aspect [6] différent des colonies sur gé-

1. Von Lingelsheim : Experiment. Untersuch über morphol. Cultur und pathog. Eigenschaft. Verschied. Streptokokken. *Zeitschr. für Hygiene*, t. X. p. 331, 1891.)
2. Kurth : *Arbeiten aus dem Kaiserlicen Gesundiheitamte*, p. 389, 1891.
3. Doleris et Bourges : *Soc. de biol.*, 30 décembre 1893.
4. Étienne : *Arch. de Méd. exp.*, 1895, p. 504.
5. Lemoine : *Arch. de Méd. exp.*, 1896, p. 165.
6. Veillon : *Arch. de Méd. exp.*, 1894, p. 1, et thèse, Paris, 1895.

lose et par ce moyen distingue du streptocoque de l'érysipèle le streptocoque de la salive normale, qui donne de fines colonies bleutées et le streptococcus tenuis qui donne des colonies à peine visibles.

Divers bactériologistes ont cru trouver dans l'aspect des cultures en bouillon un élément de différenciation; on a distingué parmi les streptocoques longs deux variétés suivant qu'ils troublent ou ne troublent pas le bouillon. On a séparé enfin ceux qui forment un dépôt muqueux de ceux qui donnent naissance à des grumeaux ou à de gros amas.

Un caractère semblable a servi à Kurth pour spécifier le streptocoque isolé par lui dans la scarlatine. Ce microbe formerait dans le bouillon de petites masses blanchâtres souvent pelliculaires et impossibles à dissocier même après secousses prolongées.

Marot [1] a divisé les streptocoques en deux classes, suivant qu'ils donnent ou ne donnent pas de cultures apparentes sur pomme de terre. La faculté de produire de petites colonies blanchâtres à la surface de ce milieu serait l'apanage des streptocoques de la salive normale; Veillon reconnaît aussi à ces derniers microbes la même propriété.

On a tenté encore une classification en streptocoques coagulant le lait, l'épaississant seulement à l'étuve ou ne le coagulant pas. Klein, d'Espine et Marignac [2] disent par exemple que le streptocoque retiré du sang des scarlatineux coagule le lait.

Une division qui jouit d'une certaine faveur en Allemagne est celle établie par Lingelsheim[3] d'après les qualités pathogènes des streptocoques chez le lapin ou la souris, le streptocoque court n'étant pas pathogène; les streptocoques longs étant pathogènes : le streptocoque pyogenes pour la souris et le lapin, le streptocoque de l'érysipèle pour le lapin seulement.

Pour juger la valeur de toutes ces classifications, nous

1. Marot, Un streptocoque à culture apparente sur pomme de terre. *Arch. de Méd. exp.*, p. 548, 1893.
2. D'Espine et Marignac, Sur une espèce particulière de streptocoque retiré du sang d'un scarlatineux. *Arch. de Méd. exp.*, p. 458, 1892.
3. Lingelshein, *loc. cit.*

avons pris à tâche d'étudier un grand nombre de streptocoques provenant des sources diverses énumérées plus haut.

De notre enquête que nous ne cessons de poursuivre, il résulte aujourd'hui comme il y a deux ans que tous les prétendus caractères distinctifs invoqués n'ont qu'une apparence de réalité ; qu'ils ne se rencontrent qu'au hasard d'une série plus ou moins heureuse, comme le démontrent suffisamment les tableaux annexés à ce mémoire.

Nous avons cherché sans les trouver les colonies blanchâtres sur pomme de terre, considérées par certains auteurs comme un bon élément de différenciation entre le streptocoque de la bouche normale et ceux de la bouche pathologique, ce caractère ne se rencontre donc qu'exceptionnellement et alors même qu'on le retrouve, il ne saurait avoir la valeur diagnostique qu'on a voulu lui attribuer, comme le prouvent les observations de Bourges et de Lemoine, qui ont isolé, le premier du pus d'un abcès pelvien, le second de plaques érysipélateuses des streptocoques donnant des colonies apparentes sur pomme de terre. M. Lemoine a d'ailleurs montré que cette propriété n'était que temporaire et disparaissait après quelques mois de culture.

La distinction admise par Lingelsheim entre les streptocoques longs et les streptocoques courts ne nous semble pas devoir être acceptée : des streptocoques de même provenance, suppuration, érysipèle par exemple se présentent tantôt sous forme de courtes chaînettes, tantôt sous forme de longues chaînettes ; souvent même, tel échantillon qui, dans les premières cultures, se présentait sous l'aspect de streptocoque long, prend, dans les cultures suivantes, l'aspect de streptocoque court. Dans le même tube de culture ensemencé avec de la lymphe érysipélateuse ou du pus de lymphangite, on peut rencontrer à la fois des longues et des courtes chaînettes ; des chaînettes formées de grains extrêmement fins et d'autres formés de grains plus volumineux, des chaînettes où tous les éléments ont le même diamètre, et d'autres où, au milieu de grains de petite dimension sont intercalés de volumineux éléments. Bien plus, la chaînette, et le fait s'observe souvent, peut présenter des caractères

assez spéciaux pour qu'on hésite à ranger les éléments qui la constituent dans le groupe des streptocoques; les grains ne sont plus arrondis, mais ovoïdes, de forme presque bactérienne, comme des disques biconvexes juxtaposés parallèlement les uns aux autres, selon leur grand axe. La brièveté des chaînettes d'autre part ne saurait être considérée comme l'apanage des streptocoques de la bouche normale; les streptocoques isolés par nous dans la cavité bucco-pharyngée se présentaient, comme le montrent nos tableaux, le plus souvent sous forme de longues chaînettes, quelquefois même de chaînettes d'une longueur démesurée. Le groupement des éléments de la chaînette en diplocoques, considéré par Barbier comme caractéristique des streptocoques de la bouche normale, est d'observation bien plus générale; il correspond à une phase de développement du microbe, chaque grain se divisant par scissiparité; ce diplostreptocoque se rencontre dans toutes les variétés de streptocoques, et il est fréquent de rencontrer dans la même culture des chaînettes formées de séries de microcoques bout à bout et d'autres constituées par un assemblage de diplocoques. Rappelons enfin qu'il n'est pas rare, surtout dans les vieilles cultures, de rencontrer des grains irréguliers, fixant fortement les couleurs d'aniline ou au contraire difficilement colorables.

L'aspect des cultures sur bouillon présente les mêmes variations; un type très fréquent est le suivant : le bouillon commence par se troubler; puis, au bout de 24 ou 48 heures, il s'éclaircit et des grumeaux blanchâtres se collectent et se déposent au fond du tube; par agitation du milieu, les grumeaux se dissocient et le bouillon redevient trouble; presque aussi souvent le bouillon ne se trouble pas, il reste limpide, et la culture n'est décelée que par la formation des grumeaux. Dans d'autres cas, au contraire, le bouillon reste trouble ou ne s'éclaircit que tardivement. L'aspect du dépôt est aussi variable : les grumeaux peuvent être très compacts et ne pas se dissocier, malgré une forte agitation du tube, le bouillon reste clair, parsemé de flocons; ils peuvent être remplacés par des amas glaireux, ressemblant à des muco-

sités en suspension dans le liquide; dans d'autres cas enfin, le dépôt semble formé de sable fin ou de fines paillettes. Un seul et même échantillon de streptocoques peut présenter toutes ces variations au hasard de ses transplantations ou de son passage dans le corps des animaux, ou bien, comme nous l'avons souvent observé, lorsque la culture provenait d'un échantillon qui avait séjourné plus ou moins longtemps dans des pipettes closes, à l'abri de l'air et de la lumière.

L'ensemencement dans le lait donne des résultats aussi variés. Un streptocoque de même provenance tantôt ne coagule pas le lait, tantôt le coagule rapidement en vingt-quatre ou quarante-huit heures en donnant un gros caillot rétractile au-dessus duquel surnage le sérum; la coagulation peut être plus lente, le caillot moins rétractile; la masse peut devenir seulement grumeleuse, mais sans qu'il y ait apparition de caillot véritable; souvent nous avons vu que tel échantillon qui ne coagulait pas le lait déterminait la formation d'un caillot lorsqu'il était réensemencé après séjour en pipettes closes.

A la surface des tubes de sérum solidifié, le développement des colonies de streptocoques est toujours plus précaire après vingt-quatre heures qu'à la surface des tubes de gélose; dans 15 cas où nous avons étudié le développement du streptocoque de la bouche normale sur sérum, nous avons vu qu'après un jour de séjour à l'étuve, tantôt les colonies de streptocoques sont déjà confluentes, tantôt à peine apparentes, sans que l'on puisse saisir la raison de ces différences: ce n'est souvent qu'au bout de deux ou trois jours que les colonies se présentent sous un aspect caractéristique.

Sur tubes inclinés de gélose, l'aspect est éminemment variable; les colonies sont tantôt assez larges, transparentes sur les bords, à centre légèrement opaque, tantôt fines et transparentes, à peine visibles, tantôt étalées et de couleur bleutée. Ces divers aspects se rencontrent pour le même échantillon : ils tiennent souvent au mode même d'ensemencement; les colonies rares étant en général volumineuses, étalées, des colonies nombreuses, fines et transparentes; quant aux colonies bleutées, repiquées, elles se transforment en colonies fines et

transparentes ou en colonies transparentes à centre plus opaque.

Récemment encore nous isolions d'une plaque de lymphangite un streptocoque qui donnait à la surface de la gélose de grosses colonies blanchâtres, crémeuses, ayant l'aspect des cultures du staphylocoque blanc. Ce n'était là qu'une propriété fugace; après de nouveaux passages, ce microbe fournit des petites colonies ayant l'aspect habituel des colonies de streptocoque.

La plupart des caractères proposés sont donc, en raison de leur instabilité, des guides infidèles et trompeurs. Le mode d'ensemencement, la quantité de microbes ensemencée, le transport de la culture sur un même terrain ou sur un milieu différent, le passage par le corps des animaux expliquent quelquefois ces variations dont la cause souvent nous échappe.

Reste la question de virulence. Peut-on trouver un élément de différenciation entre les divers streptocoques, en recherchant le degré de virulence présenté par eux?

Pour essayer la virulence des streptocoques, il faut avant tout s'entendre sur un terme de comparaison expérimentale : si les résultats obtenus à ce sujet par différents expérimentateurs paraissent souvent contradictoires, c'est qu'en les mettant en parallèle on a comparé des faits qui ne sont pas comparables; les uns n'envisagent que la virulence vis-à-vis de la souris, les autres vis-à-vis du cobaye, d'autres enfin vis-à-vis du lapin inoculé, soit sous la peau, soit dans la veine de l'oreille. Pour juger de la virulence des nombreux échantillons de streptocoques isolés par nous depuis plusieurs années, nous avons l'habitude d'inoculer sous la peau de l'oreille du lapin, à la dose de 1 centim. cube et demi, une culture de bouillon vieille de deux à trois jours et prélevée sur le tube de gélose primitif vingt-quatre heures après l'ensemencement. Cette inoculation dans le tissu cellulaire sous-cutané permet d'apprécier la gamme de virulence présentée par les streptocoques; simple plaque d'érythème, petite suppuration localisée en cas de faible virulence, plaque d'érysipèle en cas de virulence moyenne, mort par septicémie rapide

en cas de virulence excessive. Ainsi, pour prendre comme terme de comparaison les streptocoques retirés des humeurs ou des tissus d'individus frappés de diverses infections à streptocoques, nous avons pu nous assurer à nouveau, d'après une statistique récente, que les cultures isolées des organes d'individus morts de septicémie streptococcique déterminaient le plus souvent la mort par septicémie chez le lapin à la suite de l'inoculation sous-cutanée de l'oreille ; les streptocoques isolés d'une plaque érysipélateuse humaine donnaient presque toujours un érysipèle expérimental et plus rarement une septicémie mortelle : les streptocoques de provenance puerpérale, recueillis dans le pus ou le sang dans des cas d'infection atténuée ou grave donnent en bloc cinq fois sur dix un érysipèle grave au lapin ; dans les autres cas, on observe au point d'inoculation une plaque d'érythème ou un petit abcès. Enfin, les streptocoques retirés de diverses suppurations localisées et d'apparence bénigne occasionnent le plus souvent l'érysipèle expérimental.

Au contraire, les streptocoques retirés de la bouche de personnes atteintes d'angines ou de maladies les plus diverses, ne nous ont donné l'érysipèle que par exception, dans un cas d'angine scarlatineuse.

Les streptocoques retirés de la bouche des gens atteints d'érysipèle sont doués plus souvent de virulence, alors même que l'angine fait défaut. Trois fois sur dix, ces streptocoques occasionnent une septicémie mortelle ou un érysipèle.

Par inoculation de dix-sept échantillons de streptocoques associés provenant d'angines diphtériques de gravité moyenne, nous avons obtenu une fois un érysipèle bénin, une fois une paraplégie tardive, une fois un petit abcès fluctuant : dans un cas d'angine diphtérique grave, le streptocoque détermina un érysipèle grave de l'oreille. Les streptocoques retirés de toutes ces gorges diphtériques n'avaient pas donné de colonies confluentes sur les tubes primitifs de sérum.

Enfin, les streptocoques retirés de la bouche normale n'ont jamais, dans nos expériences, donné à nos animaux ni septicémie ni érysipèle. Ils sont cependant susceptibles d'acquérir la virulence, et nous avons montré que par pas-

sage dans le corps des animaux avec association d'un colibacille virulent, ces streptocoques pouvaient acquérir la propriété de produire chez le lapin l'érysipèle ou la septicémie. Pour qu'un streptocoque exalte sa virulence, il ne suffit pas qu'il végète dans la bouche d'un malade, il faut en général, qu'il pénètre l'économie. Ce que nous avons observé chez les varioleux est instructif à cet égard. Les streptocoques isolés de leur bouche pendant la vie sont presque toujours dénués d'action pathogène, ceux retirés de leur sang et de leurs tissus, sont doués d'une grande virulence.

L'étude des caractères morphologiques et biologiques du streptocoque nous montre donc l'insuffisance des caractères différentiels invoqués pour séparer les divers échantillons et en particulier les streptocoques de la bouche normale, des streptocoques isolés de la bouche des angineux. Nous retrouvons dans des échantillons de même origine des variations dans les caractères de culture aussi grandes que celles observées entre des échantillons de provenance différente; bien plus, ces variations, nous les observons au même degré, dans les cultures successives d'un même échantillon.

Il reste à appliquer à l'étude du streptocoque la méthode employée par Pfeiffer pour la séparation en espèces distinctes de microbes très voisins, méthode dont on connaît les résultats pour le diagnostic du bacille d'Eberth et pour celui des vibrions cholériques.

La valeur du pouvoir préventif d'un même sérum antistreptococcique sur des streptocoques d'origine différente serait à rechercher d'une façon systématique. Déjà Behring et Knor ont montré qu'un animal immunisé contre une espèce de streptocoque l'est également contre des espèces différentes.

Les recherches de Marmorek, partisan comme nous de l'unité d'origine des divers streptocoques, semblent confirmativesde l'opinion émise par Behring. La question est cependant encore en litige ; des recherches récentes de M. Mery[1] ont montré que le sérum de Marmorek qui immunise les ani-

1. Mery : *Soc. de biol.*, 18 avril 1896.

maux contre certains streptocoques et ne les empêche pas de succomber à la suite d'inoculation de streptocoques différents.

Rappelons que, tout intéressant que soit le procédé de Pfeiffer au point de vue du diagnostic, il n'est pas cependant à l'abri de toute critique, comme l'a montré M. Metchnikoff à propos du choléra, puisque si le procédé de Pfeiffer est exact, le vibrion de Massaua, dont le rôle cependant n'est guère douteux ne doit pas être considéré comme un microbe du choléra.

En résumé, sans vouloir conclure que tous les microcoques en chaînettes sont des microbes d'une seule et même espèce, et tout en admettant qu'à côté de l'espèce streptocoque, il puisse exister d'autres microorganismes ayant des caractères semblables et cependant d'espèce différente, nous estimons, que de même que l'on a identifié le streptocoque de l'érysipèle et celui de la suppuration, de même on doit admettre l'identification du streptocoque de la bouche normale et des divers streptocoques pathogènes. Ce ne sont pas là des espèces distinctes, mais seulement des races transformables d'une seule et même espèce. Pour le streptocoque, comme pour le staphylocoque, le pneumocoque et le colibacille, c'est la même espèce microbienne qui, saprophyte vulgaire de nos téguments et de nos cavités naturelles, la cavité bucco-pharyngée en particulier, est capable de récupérer sa virulence et de devenir l'agent d'infections locales ou générales, primitives ou secondaires.

1. METCHNIKOFF : Sur la Microbie du choléra (*Bulletin Médical*, 1895 p. 182.

Caractères des streptocoques [illegible] de la bouche normale.

N°ˢ	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE (dans le bouillon)	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION [1]
1	W.	Colon. larges, à centre opaque, à bords plus transparents.	Trouble au bout de 24 heures; ne s'éclaircit pas dans la suite, mais donne un dépôt filamenteux.	Chaînettes de long. moyenne, présentant souvent de gros grains à leur centre. Prennent le Gram.	Petites colonies très fines.	Coagule.	Pas de culture apparente.	LAPIN I. — Aucune réaction. Id. II. — Id. Id. III. — Inoculation de streptocoque W et de coli-bacille virulent : tuméfaction de l'oreille; pas d'érysipèle, mort le 10ᵉ jour. Streptocoque dans les viscères. LAPIN IV. — Le streptocoque retiré des viscères du lapin III inoculé à ce lapin, ne lui donne qu'une petite suppuration limitée. LAPIN V. — Inoc. de streptocoque W et de coli-bacille virulent (autre provenance que le coli-bacille ayant servi au lapin III) : tuméfaction de l'oreille, chaleur et rougeur limitée, pas d'érysipèle. Guérison. LAPIN VI. — Inoc. de streptocoque W et de micrococcus prodigiosus : érysipèle typique; mort en 15 jours. LAPIN VII. — Inoc. avec culture de lymphe du lapin VI; mort en 5 jours. Streptocoque dans les viscères. LAPIN VIII. — Inoc. avec même culture que précédent; mort en 9 jours (pas de streptocoque dans le sang).
2	B. Venant de bouche.	Colonies transparentes un peu étalées.	Clair, avec dépôt grumeleux. Trouble par agitation.	Très longues chain. de coccus souvent groupés en diplocoques; prenant le Gram.	Id.	Coagule lentement.	Sorte de glacis à la surface.	LAPIN IX. — Aucune réaction. Id. X. — Inoc. de streptocoque et de micrococcus prodigiosus : tuméfaction, chaleur, rougeur limitée de l'oreille; pas d'érysipèle; guérison. LAPIN XI. — Inoc. de streptocoque B et de coli, pas d'érysipèle; inoculation de coli dans l'autre oreille; apparition d'un érysipèle typique au niveau de la première oreille (streptocoque pur dans la lymphe), mort; streptocoque dans les viscères.
	B. Venant de la lymphe du lapin XI.	Colon. bleutées étalées; colon. à centre opaque et à bords transparents; col. très fines transpar.; colon. opaques.	Trouble uniforme.	Chaînettes aspect classique, long. moyenne; prenant le Gram.	Id.	Coagule.	Rien.	LAPIN XII. — Inoc. de streptocoque retiré de la lymphe du lapin XI : tuméfaction très étendue de l'oreille, mais pas d'érysipèle typique; guérison. LAPIN XIII. — Inoc. de streptocoque retiré de la lymphe du lapin XI; aucune réaction; on lui inocule du coli; légère tuméfaction de la première oreille; guérison.

1. L'inoculation a toujours été faite dans le tissu cellulaire de l'oreille du lapin, la dose inoculée étant de 1 c. c. 1/2 de culture de bouillon âgée de 2 jours.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (*Suite*).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE (dans le bouillon)	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
2	B. Venant de la lymphe du lapin XV.	Colon. à centre opaque et à bords transparents.	Trouble.	Chain. d'aspects divers : fins coccus, gros coccus, éléments ovoïdes disposés parallèlement selon leur grand axe, qui est perpendiculaire à celui de la chaînette. Chaînettes courtes et longues, prenant le Gram.	Petites colonies très fines.	Coagule.	Rien.	Lapin XIV. — Inoc. de streptocoque retiré de la lymphe du lapin XI ; aucune réaction ; inoc. de coli ; pas d'érysipèle, mais mort au bout de 40 jours avec des contractures généralisées. Lapin XV. — Inoc. de streptocoque venant de sang du cœur du lapin XI : érysipèle typique (streptocoque dans la lymphe) ; guérison ; on essaie de réveiller l'érysipèle par injection de côli, pas de résultat. Lapin XVI. — Inoc. de lymphe (non cultivée) du lapin XI, pas de réaction. Lapin XVII. — Inoc. de streptocoque venant de lymphe du lapin XV, érysipèle qui guérit ; mais l'animal meurt peu après d'endocardite végétante à streptocoque. Lapin XVIII. — Inoc. dans la veine de streptocoque venant de lymphe lapin XV ; fièvre, mais guérison. Lapin XIX. — Inoc. sous la peau de streptocoque venant de lymphe lapin XV, aucune réaction. Lapin XX. — Inoc. dans la veine de streptocoque venant de lymphe du lapin XV ; septicémie lente, fièvre ; mort au bout de 1 mois (streptocoque dans les viscères). Lapin XXI. — Inoc. de 10 cc. de culture de lymphe lapin XV dans la veine ; fièvre ; inoc. de coli ; persistance de la fièvre, mort avec paraplégie (streptocoque dans les viscères). Lapin XXII. — Inoc. avec sang du cœur du lapin XVII, tuméfaction légère de l'oreille, septicémie lente ; mort au bout de 18 jours (streptocoque dans les viscères.
	B. Venant du sang du lapin XXII.	Id.	Clair avec gros dépôt ressemblant à un crachat. Trouble par agitation.	Très longues chaînettes de diplocoques ; prenant le Gram	Ne pousse pas.	Coagule lentement.	Id.	
3	Ma.	Colonies transparentes.	Trouble avec dépôt filamenteux.	Longues chaînettes à grains réguliers ; prenant le Gram.	Id.	Id.	Pas de culture apparente.	Non expérimenté.
4	M. S.	Colonie épaisse opaque.	Clair avec dépôt de gros grumeaux se désagrégeant difficilem.	Chaînettes de 15 à 20 éléments formés de coccus réguliers ; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Non expérimenté.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (*Suite*).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
4	M. S.	Colonies très fines.	Clair avec dépôt de gros grumeaux se désagrégeant moins difficilement que le précédent, mais ne troubl. pas le bouillon.	Chaînettes extrêmement fines et longues ; prenant le Gram.	Ne pousse pas.	Non.	Pas de culture apparente.	LAPIN XXIII. — Petit abcès local. Id. XXIV. — Inoc. de streptocoque et de prodigiosus ne donne que de la tuméfaction locale ; l'animal guérit.
		Colonie large transparente.	Clair avec dépôt de gros grumeaux se dissociant et troublant le bouillon par agitation.	Chaînettes souvent longues de coccus arrondis avec, de place en place, quelques éléments plus volumineux ; prenant le Gram.	Id.	Coagule très lentement.	Id.	LAPIN XXV. — Aucune réaction. Id. XXVI. — Inoc. de streptocoque et de prodigiosus, tuméfaction, chaleur, rougeur de l'oreille, fièvre, mais pas d'érysipèle ; guérison.
		Autre colonie large transparente.	Id.	Chaîn. très longues, formées de coccus arrondis, avec de place en place, quelques éléments plus volumin. ; d'autres sont formées d'éléments ovoïdes, groupés parallèlement selon leur gr. axe ; prenant le Gram.	Id.	Id.	Légère traînée blanchâtre.	Non expérimenté.
5	F. B.	Colonies larges étalées, à centre opaque et bords transpar. Repiq. ces col. deviennent transpar.	Clair ; dépôt de gros grumeaux ; trouble par agitation.	Chaîn. courtes et long., à grains réguliers et arrondis ; prenant le Gram.	Id.	Coagule en 24 h.	Pas de culture apparente.	LAPIN XXVII. — Aucune réaction.
		Colonies entièrement transparentes. Se trouvaient au fond du tube dans la partie où la gélose est lavée par l'eau de condensation.	Trouble d'abord, puis s'éclaircit en donnant des flocons.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id. XXVIII. — Id.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (*Suite*).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
6	Al.	Col. très fines transparentes.	Trouble.	Courtes chaîn. de diplocoques; prenant le Gram.	Colonies très fines.	Ne coagule pas.	Aucune culture apparente.	Lapin XXXI. — Aucune réaction. Id. XXX. — Légère tuméfaction de la base de l'oreille.
		Colonies à centre opaque et à bords transparents.	Clair, avec gros flocons qui se dissocient par agitation et troublent le bouillon.	Très longues chaîn. formées de coccus très allongés; prenant le Gram.	Id.	Coagule.	Id.	Lapin XXXI. — Aucune réaction.
7	Or.	Col. fines bleutées qui, repiquées, donnent des colon. transp.	Trouble.	Chainettes longueur moyenne; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Non expérimenté.
		Colonies larges bleutées; repiq. donnent petites colon. blanches.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	
		Colonies blanches; donnent, repiquées, des colon. bleutées.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	
8	Ni.	Colonies blanchâtres.	Clair, avec dépôt de gros grumeaux.	Chaînettes très longues, très sinueuses, formées de grains réguliers très fins; prenant le Gram.	Ne cultive pas.	Id.	Id.	Lapin XXXII. — Id.
		Col. transparentes, larges; repiquées, donnent de très fines colonies.	Trouble d'abord, puis clair avec dépôt.	Courtes et longues chaînettes à grains plus gros que le précédent.	Qq. colonies transparentes.	Id.	Id.	Id. XXXIII. — Id.
9	La.	Col. blanches.	Clair avec dépôt de gros grumeaux.	Chaînettes longues; prenant le Gram.	Fines colonies.	Id.	Id.	Id. XXXIV. — Id.
		Colonies transparentes.	Trouble d'abord, puis s'éclaircit avec dépôt de gros grumeaux. Repiqué, donne bouillon clair d'emblée.	Chaîn. courtes; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Non expérimenté.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (*Suite*).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
9	La.	Colon. très petites; repiquées, colonies étalées.	Bouill. cl. avec dép. de gr. grum. diffic. à dissoc.	Chaîn. courtes, souvent conglomérées.	Fines colonies.	Coagule.	Pas de culture apparente.	Non expérimenté.
10	Bau.	Colonies fines transparentes.	Trouble, puis s'éclaircit, avec dépôt de grum.	Chaîn. courtes et moyen., prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Id.
11	Br.	Col. fines transpar. qui, repiq., donn. de larges colon. bleutées.	Id.	Longues chaînettes, prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	LAPIN XXXV. — Plaque rouge au point d'inoculat.
12	Seg.	Colon. à centre opaque, à bords transparents.	Trouble uniforme.	Chaîn. de long. moyenn., qq-unes for. de gr. ovoïd.; pren. le Gram.	Ne pousse pas.	Id.	Id.	Id. XXXVI. — Rougeur et tuméfaction limitée au point d'inoculation; guérison.
13	Et.	Col. extrêmement fines, transparentes.	Trouble, puis s'éclaircit avec dépôt léger.	Très longues chaînettes, prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	LAPIN XXXVII. — Aucune réaction.
14	Dur.	Colon. à centre opaque, à bords transparents.	Trouble, puis s'éclaircit avec dépôt de grum.	Chaîn. courtes et long., formées de grains petits; prenant le Gram.	Fines colonies.	Id.	Id.	Id. XXXVIII. — Chaleur et rougeur au point d'inoculation; guérison.
15	D. F.	Colonies fines, transparentes.	Clair avec gros grumeaux difficiles à dissocier.	Chaîn. long. moyenne, prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	LAPIN XXXXI. — Aucune réaction.
16	Th.	Fines colonies, un peu blanches.	Trouble uniforme.	Courtes chaîn. et chaînettes de grains ovoïdes prenant le Gram.	Ne pousse pas.	Id.	Id.	Non expérimenté.
17	Av.	Petites colon. transparentes.	1er tube, trouble unif. 2e tube, clair avec dépôt de gros grumeaux.	Court. chaîn. à gr. arr. souvent group. en diploc.; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	LAPIN XL. — Aucune réaction.
18	Vi	Petites colon. opaques.	Clair avec dépôts de filaments imposs. à dissoc.	Chaîn. courtes prenant le Gram.	Fines colonies.	Coagule incomplèt. et lentement.	Id.	Non expérimenté.
19	Be.	Petites colon. opaques.	Clair av. dép. de grum. se troublant par agitat.	Long. chaîn. de diplostreptocoq. pren. le Gram.	Ne pousse pas.	Coagule très lentement.	Id.	Id.
20	C.	Col. à centre op. bords transp.	Clair avec dépôt de grumeaux	Chaînett. long. et moyennes.	Id.	Coagule.	Id.	Id.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (*Suite*).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE (dans le bouillon)	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
2	B. Venant de la lymphe du lapin XV.	Colon. à centre opaque et à bords transparents.	Trouble.	Chain. d'aspects divers : fins coccus, gros coccus, éléments ovoïdes disposés parallèlement selon leur grand axe, qui est perpendiculaire à celui de la chaînette. Chaînettes courtes et longues, prenant le Gram.	Petites colonies très fines.	Coagule.	Rien.	LAPIN XIV. — Inoc. de streptocoque retiré de la lymphe du lapin XI; aucune réaction; inoc. de coli; pas d'érysipèle, mais mort au bout de 40 jours avec des contractures généralisées. LAPIN XV. — Inoc. de streptocoque venant de sang du cœur du lapin XI : érysipèle typique (streptocoque dans la lymphe); guérison; on essaie de réveiller l'érysipèle par injection de coli, pas de résultat. LAPIN XVI. — Inoc. de lymphe (non cultivée) du lapin XI, pas de réaction. LAPIN XVII. — Inoc. de streptocoque venant de lymphe du lapin XV, érysipèle qui guérit; mais l'animal meurt peu après d'endocardite végétante à streptocoque. LAPIN XVIII. — Inoc. dans la veine de streptocoque venant de lymphe lapin XV; fièvre, mais guérison. LAPIN XIX. — Inoc. sous la peau de streptocoque venant de lymphe lapin XV, aucune réaction. LAPIN XX. — Inoc. dans la veine de streptocoque venant de lymphe du lapin XV; septicémie lente, fièvre; mort au bout de 1 mois (streptocoque dans les viscères). LAPIN XXI. — Inoc. de 10 cc. de culture de lymphe lapin XV dans la veine; fièvre; inoc. de coli; persistance de la fièvre, mort avec paraplégie (streptocoque dans les viscères). LAPIN XXII. — Inoc. avec sang du cœur du lapin XVII, tuméfaction légère de l'oreille, septicémie lente; mort au bout de 18 jours (streptocoque dans les viscères.
	B. Venant du sang du lapin XXII.	Id.	Clair avec gros dépôt ressemblant à un crachat. Trouble par agitation.	Très longues chaînettes de diplocoques; prenant le Gram	Ne pousse pas.	Coagule lentement.	Id.	
3	Ma.	Colonies transparentes.	Trouble avec dépôt filamenteux.	Longues chaînettes à grains réguliers; prenant le Gram.	Id.	Id.	Pas de culture apparente.	Non expérimenté.
4	M. S.	Colonie épaisse opaque.	Clair avec dépôt de gros grumeaux se désagrégeant difficilem	Chaînettes de 15 à 20 éléments formés de coccus réguliers; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Non experimenté.

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATTION
4	M. S.	Colonies très fines.	Clair avec dépôt de gros grumeaux se désagrégeant moins difficilement que le précédent, mais ne troubl. pas le bouillon.	Chaînettes extrêmement fines et longues ; prenant le Gram.	Ne pousse pas.	Non.	Pas de culture apparente.	Lapin XXIII. — Petit abcès local. Id. XXIV. — Inoc. de streptocoque et de prodigiosus ne donne que de la tuméfaction locale ; l'animal guérit.
		Colonie large transparente.	Clair avec dépôt de gros grumeaux se dissociant et troublant le bouillon par agitation.	Chaînettes souvent longues de coccus arrondis avec, de place en place, quelques éléments plus volumineux ; prenant le Gram.	Id.	Coagule très lentement.	Id.	Lapin XXV. — Aucune réaction. Id. XXVI. — Inoc. de streptocoque et de prodigiosus, tuméfaction, chaleur, rougeur de l'oreille, fièvre, mais pas d'érysipèle ; guérison.
		Autre colonie large transparente.	Id.	Chaîn. très longues, formées de coccus arrondis, avec de place en place, quelques éléments plus volumin. ; d'autres sont formées d'éléments ovoïdes, groupés parallèlement selon leur gr. axe ; prenant le Gram.	Id.	Id.	Légère traînée blanchâtre.	Non expérimenté.
5	F. B.	Colonies larges étalées, à centre opaque et bords transpar. Repiq. ces col. deviennent transpar.	Clair ; dépôt de gros grumeaux ; trouble par agitation.	Chaîn. courtes et long., à grains réguliers et arrondis ; prenant le Gram.	Id.	Coagule en 24 h.	Pas de culture apparente.	Lapin XXVII. — Aucune réaction.
		Colonies entièrement transparentes. Se trouvaient au fond du tube dans la partie où la gélose est lavée par l'eau de condensation.	Trouble d'abord, puis s'éclaircit en donnant des flocons.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id. XXVIII. — Id.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (*Suite*).

N°s	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
6	Al.	Col. très fines transparentes.	Trouble.	Courtes chaîn. de diplocoques; prenant le Gram.	Colonies très fines.	Ne coagule pas.	Aucune culture apparente.	Lapin XXXI. — Aucune réaction. Id. XXX. — Légère tuméfaction de la base de l'oreille.
		Colonies à centre opaque et à bords transparents.	Clair, avec gros flocons qui se dissocient par agitation et troublent le bouillon.	Très longues chaîn. formées de coccus très allongés; prenant le Gram.	Id.	Coagule.	Id.	Lapin XXXI. — Aucune réaction.
7	Or.	Col. fines bleutées qui, repiquées, donnent des colon. transp.	Trouble.	Chaînettes longueur moyenne; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Non expérimenté.
		Colonies larges bleutées; repiq. donnent petites colon. blanches.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	
		Colonies blanches; donnent, repiquées, des colon. bleutées.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	
8	Ni.	Colonies blanchâtres.	Clair, avec dépôt de gros grumeaux.	Chaînettes très longues, très sinueuses, formées de grains réguliers très fins; prenant le Gram.	Ne cultive pas.	Id.	Id.	Lapin XXXII. — Id.
		Col. transparentes, larges; repiquées, donnent de très fines colonies.	Trouble d'abord, puis clair avec dépôt.	Courtes et longues chaînettes à grains plus gros que le précédent.	Qq. colonies transparentes.	Id.	Id.	Id. XXXIII. — Id.
9	La.	Col. blanches.	Clair avec dépôt de gros grumeaux.	Chaînettes longues; prenant le Gram.	Fines colonies.	Id.	Id.	Id. XXXIV. — Id.
		Colonies transparentes.	Trouble d'abord, puis s'éclaircit avec dépôt de gros grumeaux. Repiqué, donne bouillon clair d'emblée.	Chaîn. courtes; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Non expérimenté.

Caractères des streptocoques retirés de la bouche normale (suite).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
9	La.	Colon. très petites ; repiquées, colonies étalées.	Bouill. cl. avec dép. de gr. grum. diffic. à dissoc.	Chaîn. courtes, souvent conglomérées.	Fines colonies.	Coagule.	Pas de culture apparente.	Non expérimenté.
10	Bau.	Colonies fines transparentes.	Trouble, puis s'éclaircit, avec dépôt de grum.	Chaîn. courtes et moyen., prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Id.
11	Br.	Col. fines transpar. qui, repiq., donn. de larges colon. bleutées.	Id.	Longues chaînettes, prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Lapin XXXV. — Plaque rouge au point d'inoculat.
12	Seg.	Colon. à centre opaque, à bords transparents.	Trouble uniforme.	Chaîn. de long. moyenn., qq-unes for. de gr. ovoïd.; pren. le Gram.	Ne pousse pas.	Id.	Id.	Id. XXXVI. — Rougeur et tuméfaction limitée au point d'inoculation ; guérison.
13	Et.	Col. extrêmement fines, transparentes.	Trouble, puis s'éclaircit avec dépôt léger.	Très longues chaînettes, prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Lapin XXXVII. — Aucune réaction.
14	Dur.	Colon. à centre opaque, à bords transparents.	Trouble, puis s'éclaircit avec dépôt de grum.	Chaîn. courtes et long., formées de grains petits ; prenant le Gram.	Fines colonies.	Id.	Id.	Id. XXXVIII. — Chaleur et rougeur au point d'inoculation ; guérison.
15	D. F.	Colonies fines, transparentes.	Clair avec gros grumeaux difficiles à dissocier.	Chaîn. long. moyenne, prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Lapin XXXXI. — Aucune réaction.
16	Th.	Fines colonies, un peu blanches.	Trouble uniforme.	Courtes chaîn. et chaînettes de grains ovoïdes prenant le Gram.	Ne pousse pas.	Id.	Id.	Non expérimenté.
17	Av.	Petites colon. transparentes.	1er tube, trouble unif. 2e tube, clair avec dépôt de gros grumeaux.	Court. chaîn. à gr. arr. souvent group. en diploc.; prenant le Gram.	Id.	Id.	Id.	Lapin XL. — Aucune réaction.
18	Vi	Petites colon. opaques.	Clair avec dépôts de filaments imposs. à dissoc.	Chaîn. courtes prenant le Gram.	Fines colonies.	Coagule incomplèt. et lentement.	Id.	Non expérimenté.
19	Be.	Petites colon. opaques.	Clair av. dép. de grum. se troublant par agitat.	Long. chaîn. de diplostreptocoq. pren. le Gram.	Ne pousse pas.	Coagule très lentement.	Id.	Id.
20	C.	Col. à centre op. bords transp.	Clair avec dépôt de grumeaux	Chaînett. long. et moyennes.	Id.	Coagule.	Id.	Id.

Caractères comparés sur gélose et sérum des streptocoques retirés de la bouche normale.

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	SÉRUM (24 heures)	SÉRUM (2 et 3 jours)	MORPHOLOGIE SUR SÉRUM	MORPHOLOGIE SUR GÉLOSE
21	Is.	Très nombreuses colonies de streptocoques.	Pas de colonies apparentes.	Colonies bien visibles.	Courtes chaînettes.	Très longues chaînettes.
22	Post.	Colonies de streptocoques et grosses colonies en nombre égal.	Très nombreuses et fines co onies.	Colonies plus volumineuses.	Chaînettes de streptocoques long. moyenne.	
23	Mil.	Streptocoq. presque à l'état de puroté.	Pas de colonies apparentes.	Colonies bien visibles.	Courtes chaînettes.	Longues chaînettes.
24	Ars.	Colonies de streptocoques et grosses colonies en nombre égal.	Id.	N'a pas poussé.		
25	De M.	Id.	Colonies fines.	Colonies bien visibles.	Courtes chaînettes.	Très longues chaînettes.
26	Const.	Peu de streptocoques, grosses colonies.	Pas de colonies apparentes.	Les colonies ne deviennent pas bien visibles.	Courtes chaînettes.	
27	Pech.	Très nombreuses colonies de streptocoques.	Colonies visibles.	Colonies bien visibles.	Longues chaînettes.	Longues chaînettes.
28	Be.	Colonies de streptocoques et grosses colonies en nombre à peu près égal.	Colonies bien visibles.	Plus apparentes.	Chaînettes longueur moyenne.	
29	Gr.	Id.	Colonies très fines à peine visibles.	Bien visibles.	Diplocoques, très peu de chaînettes.	Longues chaînettes.
30	W.	Id.	Colonies visibles.		Courtes chaînettes.	
31	L.	Id.	Rien de visible.	Bien visibles.	Id.	
32	Wi.	Id.	Colonies visibles.	Plus apparentes	Id.	
33	Ar.	Id.	Colonies visibles.		Id.	
34	G.	Id.	Pas de colonies apparentes.	Colonies visibles.	Courtes chaînettes.	
35	N	Nombreuses colonies de streptocoques.	Colonies visibles.	Bien visibles.	Id.	

Caractères des streptocoques retirés de la [illegible]

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
36	F. C.	Très fines colonies.	Trouble uniforme.	Chainettes longueur moyenne. Prend le Gram.	Fines colonies.	Coagule.	Rien.	LAPIN XLI. — Erysipèle, mort en 8 jours (streptocoques dans les viscères). Ce streptocoque ne trouble pas le bouillon dans lequel il forme de gros grumeaux.
37	24. L.	Colonies à centre opaque, bords transparents.	Trouble d'abord s'éclaircit avec dépôt de grumeaux fins.	Id.	Non étudié.	Coagule en gros caillot.	Id.	LAPIN XLII. — Petit nodule.
38	3 St-A.	Id.	Id.	Longues et courtes chaînettes. Prend le Gram.	Fines colonies.	Coag. lentement.	Id.	Id. XLIII. — Erysipèle; mort en 18 jours.
39	R. St-A.	Trés fines colonies.	Très léger trouble, puis cl. avec dépôt de grumeaux.	Chaînettes longueur moyenne. Prend le Gram.	Id.	Ne coag. pas.	Id.	Id. XLIV. — Erysipèle; guérison.
40	36. St-L.	Id.	Très léger trouble, petits grumeaux muqueux.	Très longues chainettes. Prend le Gram.	Ne pousse pas.	Coag. lentement.	Id.	Id. XLV. — Aucune réaction.
41	4 St-L.	Petites col. à centre opaque à bords transparents.	Id.	Chaînettes longueur moyenne.	Id.	Coagule.	Id.	Id. XLVI. — Petit nodule.
42	St-Ch.	Id.	Trouble, puis clair.	Chain. tr. long. de diplocoques. Prend le Gram.	Id.	Coagule en gros caillot.	Id.	Id. XLVII. — Aucune réaction.
43	1° Er. Mén.	Petites colonies transparentes.	Clair dépôt pulvérulent.	Id.	Petites colonies.	Non étudié.	Id.	Id. XLVIII. — Septicémie; mort en 3 jours. Id. XLIX. — Inoculé avec le streptocoque retiré du sang du lapin XLVIII; mort en 8 jours.
44	2° Er. Mén.	Id.	Trouble; s'éclaircit ensuite en donnant dépôt filamenteux.	Chaînettes de diplocoques longueur moyenne. Prend le Gram.	Ne pousse pas.	Coagule lentement et incomplètement.	Id.	LAPIN L. — Tuméfaction localisée, mais mort en 9 jours (streptocoques dans les viscères).
45	Er. Val.	Colonies à centre opaque et à bords transparents.	Trouble s'éclaircit ensuite en donnant fine poussière.	Très longues chaînettes de diplocoques. Prend le Gram.	Id.	Coagule lentement.	Id.	LAPIN LI. — Tuméfaction localisée de la base de l'oreille; guérison.

Streptocoques retirés de la surface de l'amygdale d'individus atteints de fièvre éruptive (scarlatine).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
46	J. (Pas d'ang. blanche).	Colonies à centre opaque et à bords transp.	Trouble uniforme.	Très longues chainett. Prend le Gram.	Non étudié.	Coagule en gros caillot.	Pas de culture apparente.	Lapin LII. — Petit nodule au point d'inoculation.
47	M. (Pas d'ang. blanche).	Fines colonies.	Clair avec dépôt de filam. muq.	Chaînettes de long. moyenne. Prend le Gram.	Id.	Id.	Id.	Lapin Id. Non expérimenté.
48	Ch. (Angine pultacée).	Id.	Trouble repiq. donne bouillon clair avec dépôt muqueux après séjour dans pipette close (1), donne léger trouble persistant.	Chaînettes longues et courtes. Prend le Gram.	Ne pousse pas.	Coagule lentement.	Traînée blanchâtre à peine apparente.	Id. Id. Non expérimenté.
49	30 Aub.	Id.	Trouble léger, dépôt pulvér. repiqué après séjour dans pipette close, donne bouillon clair avec dépôt de gros grumeaux.	Courtes chaînettes conglomérées en amas. Prend le Gram.	Fines colonies transparentes.	Coagule.	Pas de culture apparente.	Id. Id. Aucune réaction. Id. LIII. — Inocul. intra-veineuse, aucune réaction. Souris. — Tuée en 7 jours (streptocoque dans le sang).
50	2 Aub.	Id.	Clair avec dépôt filam., repiqué après pipette close, bouillon troub.	Courtes chaîn. de grains régul. Prend le Gram.	Ne pousse pas.	Coagule en gros caillot.	Id.	Lapin LIII. — Aucune réaction. Id. LIV. — Inocul. intra-veineuse, aucune réaction.
51	21 P.	Id.	Trouble.	Chaînettes longueur moyenne.	Id.	Id.	Id.	Lapin LV. — Aucune réaction. Id. LVI. — Inocul. intra-veineuse, aucune réaction.
52	3 Aub.	Id.	Clair, avec petits grumeaux très fins, repiqué après pipette close (trouble uniforme).	Id.	Id.	Id.	Id.	Lapin LVI. — Petit abcès local. Id. LVII. — Inocul. intra-veineuse, aucune réaction. Souris. — Mort (strept. dans le sang).
53	15 Aub.	Id.	Trouble, puis clair avec dépôt de fines paillettes.	Id.	Id.	Id.	Id.	Lapin LVIII. — Aucune réaction.
54	H. D. (Angine pultacée).	Petites colonies blanchâtres.	Clair avec fins flocons neigeux, repiqué clair avec fine poussière.	Très longues chaînett. Prend le Gram.	Id.	Petites colonies.	Id.	Id. LIX. — Petit abcès local; mort un mois après.
55	Andr. (Angine pultacée).	Col. extrêmement fines.	Clair avec dépôt de gros flocons.	Tr. long. chaîn., très sinueuses à grains réguliers. Prend le Gram.	Id.	Id.	Id.	Lapin LX. — Aucune réaction.
56	Enf.-Ass. Scarlatine rougeole et varicelle.	Petites colonies.	Id.	Id.			Non étudié.	Id. LXI. — Erysipèle chron., mort au bout d'un mois. Lapin LXII. — Inocul. intra-veineuse, aucune réaction.

1. Pour conserver la vitalité et la virulence de nos streptocoques, nous conservions les cultures sur bouillon dans de petites pipettes fermées à la lampe.

Streptocoques retirés d'angines diphtériques (suite).

Nos	PROVENANCE	SÉRUM	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	EXPÉRIMENTATION
95	Gr.	Bacille moyen, court et strepto.	Très nombreuses colonies de streptocoques col. à centre opaque et bords transparents.	Clair avec dépôt grumeleux.	Courtes chainettes.	Lapin XCV. Tuméfaction et chaleur limitée de la base de l'oreille, pas d'érysipèle; abcès fluctuant contenant streptocoque.
96	Chén.	Bacille moyen.	Streptocoque à l'état de pureté.	Id.	Extrêmement longues chainettes.	Lapin XCVI. — Très légère tuméfaction de la base de l'oreille, laisse à la suite un petit nodule allongé, froid.
97	Fouq.	Bacille moyen staphylocoque.	Streptocoque.	Id.	Chainettes longues et moyennes.	Lapin XCVII. — Aucune réaction.
98	Pech.	Bacille moyen et long.	Staphylocoq. et streptocoque.	Id.	Id.	Id. XCVIII. — Petite nodule au point d'inoculation.
99	Lob. (Angine à form. toxiq.)	Bacille moyen, pas de chainettes mais quelques diplocoques; par repiq. de ces tubes, on trouve de très nombreuses col. de streptoc.	Nombreuses colonies de streptocoque sur gélose (fines colonies).	Id.	Courtes chainettes.	Lapin XCIX. — Érysipèle, avec destruction partielle de l'oreille, guérit.
100	Diph.	Bac. moyen et court, streptoc.	Col. taille moyenne.	Clair avec dépôt de gros flocons.	Longues chainettes.	Lapin. — Aucune réaction.
101	Id.	Bacille moyen.	Id.	Trouble, puis s'éclaircit.	Streptocoques formés de coccus ovoïdes à grand axe perpend. à la direction de la chainotte.	Lapin C. — Id.
102	Corp.	Bacille moyen et court.	Nombreuses colonies de streptocoque.	Clair avec grumeaux	Courtes chainettes.	Non expérimenté.
103	Ambl.	Bacille moyen et streptocoque.	Streptocoque et staphylocoque.	Non étudiés.		Id.
104	Gaug.	Bac. moyen et court, streptoc.	Streptocoque pur.	Id.		Id.
105	Lech.	Bac. moyen et court, staphyloc.	Streptocoque en petite quantité.	Id.		Id.
106	Tire.	Bacille moyen, staphylococ. et quelques strep.	Très nombreux streptocoques.	Id.		Id.
107	Cous.	Bac. court, peu de streptocoque.	Nombreux streptocoq. et staphylocoque.	Id.		Id.
108	Frank.	Bacille moyen et streptocoque.	Nombreux streptocoq.	Id.		Id.

Streptocoques retirés d'angines diphtériques[1].

Nos	PROVENANCE	SÉRUM (24 h.)	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	EXPÉRIMENTATION
85	At.	Bacille moyen et long.	Nombreuses colonies de streptocoques, col. assez larges, à centre opaque et bords transparents.	Léger trouble avec dépôt grumeleux.	Longues et courtes chainettes. Prend le Gram.	Lapin LXXXV. — Rien.
86	X.	Bacille court, streptocoque et staphylocoque.	Streptocoque presque à l'état de pureté, col. assez larges à centre opaque.	Clair avec dépôt de gros grumeaux.	Chainettes d'une longueur extrême (comme celles de la mammite contagieuse). Prend le Gram.	Id. LXXXVI. — Léger érysipèle qui guérit en laissant un petit abcès fluctuant de la base de l'oreille; guérison.
87	Ser.	Bacille moyen et court.	Colonies nombreuses de streptocoque et de gros coccus, colonies de streptocoq. assez larges.	Id.	Longues chainettes.	Lapin LXXXVII. — Rien.
88	X.	Id.	Très nombreuses col. de streptocoque, assez larges, à centre opaque et bords transparents et de staphylocoque doré.	Id.	Id.	Id. LXXXVIII. — Très légère chaleur et tuméfaction de l'oreille, mort tardive de paraplégie.
89	Lucch.	Bacille moyen, court et streptocoque.	Id.	Clair avec dépôt de grosses mucosités, difficiles à dissoudre.	Courtes chainettes souvent conglomérées.	Lapin LXXXIX. — Léger nodule au point d'inoculation.
90	Four.	Bacille court, streptocoque et staphylocoque.	Streptocoque presque à l'état de pureté; fines colonies.	Très léger trouble avec dépôt grumeleux.	Chainettes d'une longueur extrême repiquées courtes chainetts.	Lapin LXC. — Aucune réaction.
91	Di.	Bacille moyen et court.	Colonies en nombre égal de streptocoque et de staphylocoque.	Très léger trouble avec dépôt de grumeaux.	Longueur moyenne.	Id. XCI. — Id.
92	Beh.	Bacille court et streptocoque.	Id.	Id.	Id.	Id. XCII. — Id.
93	Sol.	Bacille moyen, streptocoque et staphylocoque.	Très nombreuses colonies de streptocoque.	Clair avec dépôt de grumeaux, trouble par agitation, mais se dissocie incomplètement.	Longues chainettes.	Id. XCIII. — Id.
94	Cael.	Bacille moyen et staphylocoque.	Peu de streptocoque, surtout staphylocoque.	Clair avec dépôt de gros grumeaux.	Chainettes de longueur moyenne.	Id. XCIV. — Id.

Nos	PROVENANCE	SÉRUM	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	EXPÉRIMENTATION
95	Gr.	Bacille moyen, court et strepto.	Très nombreuses colonies de streptocoques col. à centre opaque et bords transparents.	Clair avec dépôt grumeleux.	Courtes chainettes.	LAPIN XCV. — Tuméfaction et chaleur limitée de la base de l'oreille, pas d'érysipèle ; abcès fluctuant contenant streptocoque.
96	Chén.	Bacille moyen,	Streptocoque à l'état de pureté.	Id.	Extrêmement longues chainettes.	LAPIN XCVI. — Très légère tuméfaction de la base de l'oreille, laisse à la suite un petit nodule allongé, froid.
97	Fouq.	Bacille moyen staphylocoque.	Streptocoque.	Id.	Chainettes longues et moyennes.	LAPIN XCVII. — Aucune réaction.
98	Pech.	Bacille moyen et long.	Staphylocoq. et streptocoque.	Id.	Id.	Id. XCVIII. — Petite nodule au point d'inoculation.
99	Leb. (Angine à form. toxiq.)	Bacille moyen, pas de chainettes mais quelques diplocoques ; par repiq. de ces tubes, on trouve de très nombreuses col. de streptoc.	Nombreuses colonies de streptocoque sur gélose (fines colonies).	Id.	Courtes chainettes.	LAPIN XCIX. — Érysipèle, avec destruction partielle de l'oreille, guérit.
100	Diph.	Bac. moyen et court, streptoc.	Col. taille moyenne.	Clair avec dépôt de gros flocons.	Longues chainettes.	LAPIN. — Aucune réaction.
101	Id.	Bacille moyen.	Id.	Trouble, puis s'éclaircit.	Streptocoques formés de coccus ovoïdes à grand axe perpend. à la direction de la chainette.	LAPIN C. — Id.
102	Corp.	Bacille moyen et court.	Nombreuses colonies de streptocoque.	Clair avec grumeaux	Courtes chainettes.	Non expérimenté.
103	Ambl.	Bacille moyen et streptocoque.	Streptocoque et staphylocoque.	Non étudiés.		Id.
104	Gaug.	Bac. moyen et court, streptoc.	Streptocoque pur.	Id.		Id.
105	Lech.	Bac. moyen et court, staphyloc.	Streptocoque en petite quantité.	Id.		Id.
106	Tire.	Bacille moyen, staphylococ. et quelques strep.	Très nombreux streptocoques.	Id.		Id.
107	Cous.	Bac. court, peu de streptocoque.	Nombreux streptocoq. et staphylocoque.	Id.		Id.
108	Frank.	Bacille moyen et streptocoque.	Nombreux streptocoq.	Id.		Id.

Streptocoques retirés d'exsudats pathologiques ou du sang (AUTOPSIES DE VARIOLEUX).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	BOUILLON étudié après séjour dans pipettes closes.	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
109	Var. n° 2.	Grosses colonies repiquées donnent petites colonies, puis grosses colonies, qui repiquées donnent petites colonies.	Trouble puis clair avec léger dépôt et trouble uniforme par agitation.	A présenté les mêmes caractères.	Chainettes de longueur moyenne. Prend le Gram.	Fines colonies transparentes.	Ne coagule pas après séjour dans pipettes closes à coagule.	Aucune culture apparente.	LAPIN CI. — Pas d'érysipèle, mais septicémie mortelle en 3 jours streptocoque dans les viscères.
110	Var. n° 3.	Colonies un peu blanches saillantes; repiquées. Colonies fines.	Clair avec grumeaux volumineux qui ne se dissocient pas complètement par agitation : repiqué a donné bouillon trouble, puis s'éclaircissant et donnant lieu à formation de grumeaux.	Clair avec grumeaux qui se dissocient par agitat. et troublent le bouillon ; repiqué a donné bouillon clair avec grumeaux qui malgré agitation ne troublent pas le bouillon.	Id.	Colonies fines transparentes.	Ne coagule pas; après séjour dans pipettes closes, coagule.	Id.	LAPIN CII. — Mort en 24 heures de septicémie (strept. dans les viscères).
111	Var. hémorragique.	Colonies à centre opaque à bords transparents.	Clair avec grumeaux qui ne se dissocient pas complètement.	Clair avec gros grumeaux qui troublent le bouillon par agitation sans se dissocier complètement.	Id.	Id.	Ne coagule pas : après séjour dans pipettes closes coagule.	Id.	LAPIN CIII. — Erysipèle chronique.
112	Var. n° 4.	Petites colonies.	Clair avec dépôt de sable fin.	Mêmes caractères.	Id.	Non étudié.	Ne coagule pas.	Non étudié.	Id. CIV. — Septicémie mortelle en 2 jours.
113	Var. dern.	Id.	Clair avec grumeaux.		Id.	Id.	Id.	Aucune culture.	LAPIN CV. - Grosse tuméfaction de l'oreille avec rougeur et chaleur, le lapin n'a pas d'érysipèle, mais meurt en 16 jours; pas de streptocoque dans les viscères.
111	Var. Kslin.	Très fines colonies.	Trouble avec gros dépôt ne se dissociant pas complètement.	Très léger trouble avec dépôt abondant se dissociant complètement par agitation.	Chainettes longues et moyennes. Prend le Gram.	Fines colonies.	Ne coagule pas.	Id.	LAPIN CVI. - Erysipèle, mort en 4 jours (strept. dans les viscères). SOURIS. — Meurt en 4 jours (strept. dans le sang).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	BOUILLON après pass. dans pipettes closes	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
115	Ery. Rog. venant de la rate.	Petites colonies.	Clair avec dépôt de grumeaux abondants.	Trouble, puis clair avec dépôt filamenteux.	Chainettes de long. moyenne. Prend le Gram.	Ne pousse pas.	Coagule.	Aucune culture apparente.	LAPIN CVII. — Érysipèle. Mort au bout d'un mois (pas de streptocoques dans les viscères). Tue la souris en 3 jours (streptocoque dans le sang.
116	Ery. Rog. abcès de la paupière.	Id.	Clair avec gros dépt filamenteux qui, par agitation, se dissocie et trouble le bouillon.	Clair, avec dépôt de gros grumeaux qui troublent le bouillon par agitation.	Id.	Fines colonies.	Ne coagule pas. Coagule après pipettes closes.	Id.	Tue la souris en 3 jours (streptocoques dans le sang).
117	Ery. F. C. Plaq. d'érys.	Id.	Clair avec dépôt muqueux.	Repiq., donne bouillon clair av. fine poussière comme dépôt; ne troublant pas par agitation.	Non étudiée.				
118	24 Laënnec. Plaque.	Col. fines sur tube ensemencé avec pipette. Colon. volumineuses sur tube ensemencé avec fil de platine.	Trouble, puis clair avec dépôt grumeleux abondant qui ne se dissocie pas par agitat. et laisse le bouillon clair.	Trouble, puis clair avec dépôt muqueux; trouble uniforme par agitation.	Chain. longues de diplocoques. Prend le Gram.	Non étudié.	Ne coagule pas.	Id	LAPIN CVIII. — Érysipèle; mort en 6 jours (streptocoque dans les viscères). Ce streptocoque donne de fines colonies sur gélose; trouble d'abord le bouillon, qui s'éclaircit en donnant de petits grumeaux.
119	3 St-Antoine Plaque.	Non étudié.	Non étudié.	Non étudié.	Non étudié.	Id.	Non étudié.	Non étudié.	LAPINS CIX et CX. — Érysipèle qui guérit.
120	2e érys. Men. Plaque.	Colonies à centre opaque, à bords transparents.	Trouble uniforme, sans grumeaux.		Chain. courtes de diplocoques.		Coagule en 3 jours.	Aucune culture apparente.	LAPIN CXI. — Tuméfaction et chaleur au point d'inoculation; pas d'érysipèle.
121	Érys. gangréneux.	Id.	Clair avec dépôt mucofloconneux.		Chainettes longueur moyenne. Prend le Gram.		Id.	Id.	Non expérimenté.

Streptocoques provenant d'infections puerpérales.

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	Bouillon après passage dans pipettes closes	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
122	Puerp. M. S. (retiré du poum. broncho-pneum.)	Petit. colonies.	Clair, av. dép. grumeleux.		Très long. chainet. de diplo. Prend le Gram.	Fines colonies.	Ne coagule pas	Aucune colonie apparente.	Lapin CXII. — Aucune réaction. Souris. — Meurt en 24 heures (streptocoque dans les viscères).
123	1er curettage. W. Caillots.	Id.	Clair, av. épais grum. troubl. le bouil. par. agitat.	Clair av. gros grum., ne troub. le bouil. que par agitat. très forte; repiq. bouil. clair avec pet. grum. ne se dissoc. pas complètem. et ne troublant pas.	Courtes chainettes.	Id.	Ne coagule pas (après pipettes closes).	Id.	Lapin CXIII. — Plaque chaude, rouge, épaisse, limitée; pas d'érysip. mais mort 1 mois 1/2 après l'inocul. avec parapl. (streptoc. dans le sang). Lapin CXIV. — (Streptoc. venant de tube clos). Mort en 9 jours avec contractures généralisées (pas de streptocoques dans les viscères).
124	Puerp. M. S. Laënnec. Rate.	Colon. volum., un peu crémeuses repiquées. Petit. colon. transp.	Trouble, puis clair avec dépôt peu abond. repiq. troubl. puis clair avec grumeaux plus abondants.	Mêmes caractères qu'avant le passage.	Chainettes de longueur moy. Prend le Gram.	Id.	Ne coagule pas.	Id.	Lapin CXV. — Erysipèle, mort en 10 jours.
125	Périt. puer.	Grosses colon.	Clair avec fin dépôt.		Id.	Id.	A coagulé après pipet. closes.	Id.	Non expérimenté.
126	L. (veine).	Petit. colonies.	Troub. ne s'éclaircit pas, don. un dépôt.	Trouble, mais s'éclaircit en donnant un dépôt filamenteux.	Id	Id.	Ne coagule pas. A coagulé après pipet. closes.	Id.	Lapin CXVI. — Erysipèle; guérison. Souris. — Morte en 4 jours.
127	F. P. 33.	Très fin. colon., repiq. gr. colon.	Clair av. dépôt muq. très abond. trouble uniform par agitation		Chain. très long. Prend le Gram.	Id.	Ne coagule pas. A coagulé après séjour dans pipette [illegible]	Id.	Lapin CXVII. — Petit nodule au point d'inoculation.

Streptocoques provenant d'infections puerpérales (*Suite*).

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	Bouillon après passage dans pipettes closes	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
128	Enf. P. (retiré du corps d'un enf. mort de streptococcie, la mère ayant de l'infect. puerp.).	Colon. assez volum., à centre opaque, à bords transp. repiq. ap. pipette close très fines colonies.	Troub., p. clair, ne troub. pas par agitat., reste fin piqueté, repiqué, trouble, p. clair; mais avec gros grum. de neige.	Mêmes caractères qu'avant le passage.	Chain. de long. moy.	Colonies un peu blanchâtres.	Ne coagule pas. A coagulé après pipet. close.	Aucune colonie apparente.	LAPIN CXVIII. — Erysipèle guéris. On inocule à ce lapin guéri dans la même oreille 1 cc. de micrococcus prodigiosus; il a l'oreille demi-procidente, chaude, un peu rouge, de la fièvre légère, mais il ne fait pas d'érysipèle et guérit en 2 jours.
129	Le. Plèvre.	Colonies assez volum. repiquées donne colonies extrêm. fines.	Troub. le bouil.		Id.	Fines colonies.	Coag. mais lentement.	Id.	LAPIN CXIX. — Erysipèle: mort en 4 jours (streptoc. dans les viscères).
130	B. (venant de poumon.	Très fin. colon.	Id.	Id.	Id.	Ne pousse pas.	Coagule.	Id.	LAPIN CXX. — Inflammat. locale.
131	Th. (utérus).	Id.	Trouble av. fin dépôt.	Id.	Longues chain. Prend le Gram.	Fines colonies.	Coagulation rapide.	Id.	LAPIN CXXI. — Erysipèle; mort en 25 jours (strep. dans les viscères).
132	Th. (rate).	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	Id.	LAPIN CXXII. — Mort en 6 jours, paraplégie (strep. dans les viscères).

Streptocoques provenant de suppurations.

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	BOUILLON après séjour dans pip. closes	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
133	Abcès de la hanche.	Col à centre opaque à bords transparents.	Clair, avec fin dépôt, reste clair malgré agitat.; repiqué : trouble, puis clair avec dépôt floconn. trouble par agitation.	Trouble, puis clair avec dépôt filamenteux, trouble par agitation.	Long. et courtes chaînettes. Prend le Gram.	Très fines colonies.	Coagule après séjour dans pipette close.	Pas de colonie apparente.	LAPIN LXXIV. — Erysipèle, guérison.
134	Abcès dans le cours d'une fièvre typhoïde.	Grosses colonies.	Trouble, puis clair avec dépôt de gr. paillettes; repiq. clair avec dép. floconneux.	Trouble, puis clair avec dépôt de grumeaux.	Longues chaînettes. Prend le Gram.	Id.	Ne coag. pas. Coagule après séjour dans pipette close.	Id.	LAPIN CXXV. — Erysipèle, guérison.
135	Abcès hémorrhoïdaires.	Colonies assez épaisses, à centre opaque, à bords transpar.	Clair avec très gr. grum. difficiles à dissocier, troublent cependant par agitation.	Repiq. a conservé les mêmes caractères.	Id.	Non étudié.	Coagule.	Id.	LAPIN CXXVI. — Erysipèle, guérison. SOURIS. — Mort en 3 jours (streptocoque dans les viscères).
136	Abcès circonscrits. T.	Petites colon. un peu opaques.	Clair avec fin dépôt.	Clair avec grumeaux abond. troubl. le bouillon; repiq.: clair av. fins floc., ne se dissolv. pas.	Chaînettes longueur moyenne.	Grosses et fines colon.	Id.	Id.	LAPIN CXXVII. — Erysip., guérison. SOURIS. — Mort en 5 jours (streptocoque dans les viscères).
137	Abcès du poumon consécutif à un anthrax.	Non étudié.	Clair avec dépôt muqueux, trouble uniforme par agitation.		Id.	Non étudié.	Id.	Id.	Non expérimenté.
138	1° Panaris.	Très fines colonies, repiqué, donne grosses colon. blanchâtres semblables à des colonies de staphylocoq. blanc; repiquées ces grosses colon. ont donné de fines colon. transpar.	Bouillon clair avec dépôt finement granuleux.	Les grosses colon. blanchâtres, repiquées dans le bouillon, ont donné de même bouillon clair avec fin dépôt.	Id.	Fines colonies ne liquéfiant pas.	Non étudié.	Non étudié.	Id.
139	2° Panaris.	Fines colonies.	Trouble uniforme, puis clair avec dépôt.		Tr. long. chaînettes, les unes tr. grêles, les aut. à grains volumineux.	Id.	Id.	Id.	Id.
140	Adéno-phlegmon.	Id.	Clair avec dépôt abondant		Longues chaînettes régulièr	Id.	Id.	Id.	Id.

Nos	PROVENANCE	GÉLOSE	BOUILLON	MORPHOLOGIE	GÉLATINE	LAIT	POMME DE TERRE	EXPÉRIMENTATION
141	Plaque de lymphangite.	Fines colonies à la partie supérieure du tube, colonies étalées dans la partie inférieure lavée par l'eau de condensation.	Clair avec dépôt de grumeaux qui se dissolvent par agitation et troublent le bouillon.	Chaînettes pour la plupart très longues formées de grains arrondis dont quelques-uns très volumineux. Quelques chaînettes sont courtes, d'autres formées par l'union de diplocoques; d'autres par des coccus ovoïdes disposés en chapelet leur grand axe perpendiculaire à la direction de la chaînette. Prend le Gram.	Fines colonies.	Non coagulé.	Pas de culture apparente.	LAPIN CXXVIII. — Erysipèle; mort en 7 jours. LAPIN CXXIX. — Pas d'érysipèle, mais paraplégie et mort en 5 jours; streptocoque dans les viscères et dans la moelle épinière.
142	Streptocoque retiré de la moelle du lapin.	Grosses colonies de 3 à 4 millim. de diamèt., saillantes d'un blanc porcelaine, formées de microcoques groupés en amas; à la périphérie desquels se détachent quelques courtes chaînettes; repiq. a donné de fines colonies.	Bouillon clair avec dépôt de gros grumeaux qui se dissolvent par agitation et troublent uniformément.	Très longues chaînettes de coccus arrondis. Prend le Gram.	Fines colonies.			
143	Duodénum normal.	Fines colonies.	Trouble uniforme.	Très longues chaînettes. Prend le Gram.	Fines colonies.	Coagule le lait.	Id.	LAPIN CXXX. — Pas de réaction.
144	Mammite contagieuse.	Colonies taille moyenne.	Clair avec dépôt de mucosités très abondantes.	Extrêmement longues chaînettes se décolore par le Gram.				

servi de point de départ aux lésions gangréneuses du foie et de la rate.

Les reins sont très volumineux, lisses; la substance corticale est blanc jaunâtre; aucun abcès ni foyer gangréneux.

Le cerveau et la moelle épinière ne paraissent pas altérés.

Des morceaux du foie et de la rate, prélevés au niveau des abcès gangréneux ont été durcis dans l'alcool et les coupes, colorées par le picro-carmin et par l'éosine hématoxylique, ont montré que les foyers gangréneux étaient formés de globules de pus et de cellules parenchymateuses nécrosées. Sur les petits abcès du foie, la disposition de l'infiltration leucocytique révélait que ces foyers siégeaient de préférence dans les espaces portes, autour et aussi à l'intérieur des ramifications de la veine porte.

Du pus recueilli dans ces abcès au moment de l'autopsie, étalé sur des lamelles et coloré par la méthode de Weigert, se montra riche en microbes extrêmement nombreux et d'espèces les plus variées. Les tentatives faites pour isoler de ce pus, par les cultures en milieux privés d'air, quelque espèce anaérobie pouvant expliquer les lésions gangréneuses, ont toutes échoué.

Cette observation offre plusieurs particularités intéressantes. Il semble bien d'abord qu'il s'agisse là d'*abcès gangréneux primitifs* du foie et de la rate et non de lésions gangréneuses métastatiques consécutives à la gangrène pulmonaire. L'énorme étendue des lésions suppuratives et gangréneuses du foie et de la rate, la nature de ces lésions, l'existence d'une membrane pyogénique bien constituée et limitant ces abcès témoignent de l'ancienneté du processus, comparativement au foyer unique, limité et d'aspect manifestement plus récent que présentait le sommet du poumon droit. Tout invite donc à penser que chronologiquement les lésions gangréneuses spléno-hépatiques ont ouvert la série et que la lésion pulmonaire a été consécutive. L'histoire clinique du malade milite aussi en faveur de cette hypothèse.

Les suppurations gangréneuses du foie et de la rate, telles qu'elles ont été décrites, se sont généralement développées à la suite de lésions ulcératives ou autres, portant sur la muqueuse du tube digestif, en particulier sur le rectum, le gros intestin, l'appendice iléo-cæcal ou l'intestin grêle, ou bien encore sur les voies biliaires. Dans le cas actuel, malgré l'examen le plus minutieux, aucune altération de cette nature n'a pu être relevée. Les rameaux d'origine et le tronc de la veine porte eux-mêmes étaient indemnes de toute lésion. Il faut donc admettre que les microbes ayant engendré cette formidable inflammation suppurative et gangréneuse de l'appareil spléno-hépatique ont franchi la muqueuse intestinale, sans porte d'entrée appréciable au moment de l'autopsie, et ont exercé directement leur action sur le foie et sur la rate. Du reste quelque rare que soit le fait que je viens de relater (je

n'en connais pas d'analogue dans la littérature), il peut être rapproché d'autres cas comparables, tels que les phlegmons gangréneux primitifs, les arthrites gangréneuses, etc., où le point de départ et la voie d'entrée de l'agent pathogène sont aussi parfois inconnus.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Clinique des maladies du système nerveux, par M. le Professeur **Raymond.** Octave Doin, éditeur.

Le Professeur Raymond vient de publier l'ensemble des leçons doctrinales qu'il a faites à l'hospice de la Salpêtrière durant l'année 1894-95.

Ce livre remarquable répond pleinement au programme tacite que s'était imposé le successeur de Charcot, d'appliquer toutes ses forces et toute son activité à maintenir la légitime réputation de l'école de la Salpêtrière.

L'ouvrage commence par une série de chapitres d'histoire et de critique, intitulés : *L'œuvre d'un homme* et *l'œuvre d'une époque.* M. Raymond nous montre où en était l'étude des maladies nerveuses au moment où Charcot apparut et quel essor prodigieux prit la neuropathologie sous son impulsion et celles de ses disciples. Pénétré intimement du grand rôle de Charcot, l'auteur élève à sa mémoire un monument glorieux et durable. Les œuvres médicales du Maître, celles qui ont trait à la pathologie générale, comme celles concernant la pathologie nerveuse sont minutieusement analysées; telles ses études sur les localisations cérébrales, sur les localisations dans les maladies de la moelle, sur l'hystérie et sur l'hypnotisme. Nous assistons ainsi au succès grandissant de cet enseignement de la Salpêtrière, répandant de par le monde les idées et les doctrines, devenant, selon l'expression de Leyden, « le centre de la neuropathologie ».

Dans *œuvre d'une époque*, l'auteur nous retrace les étapes les plus marquantes de cette branche de la médecine, parcourues grâce aux efforts réunis des anatomistes, des embryogénistes, des physiologistes, des cliniciens, des anatomo-pathologistes. Il nous montre les théories nouvelles sur l'agencement des éléments nerveux, sur l'individualité des neuromes qui élucident si lumineusement certains des problèmes de la physiologie et de l'anatomo-pathologie du système nerveux.

L'œuvre d'une époque est ainsi exposée dans une série de chapitres qui resteront comme un des documents les plus complets de l'histoire de la neuropathologie depuis les travaux de Ch. Bell jusqu'à nos jours.

Les autres chapitres sont consacrés à l'étude de faits cliniques intéressants dont le thème « était fourni par les hasards qui président au recrutement des salles de la clinique » ou à la description de com-

plexus morbides nerveux envisagés dans leurs conditions étiologiques et pathogéniques, dans leurs symptômes, dans leur traitement.

Ainsi se trouvent décrites : *les paralysies radiculaires du plexus brachial*, notamment *la paralysie radiculaire sensitive de ce plexus*, dont les données pathogéniques sont encore discutées; ainsi se trouve constituée, à l'aide des faits cliniques, l'histoire générale *des lésions de la queue de cheval.*

Un certain nombre de leçons ont trait à des cas de *compression hémorrhagique du plexus brachial, de paralysie bilatérale du deltoïde par élongation des deux nerfs circonflexes, à l'étiologie et au traitement de l'épilepsie Bravais-jacksonienne, aux délires ambulatoires ou fugues, à la sclérose latérale amyotrophique*, etc., etc.

L'hérédité nerveuse est ensuite étudiée dans deux importants chapitres qu'il convient de lire et de méditer, où se trouve fixée en termes nets et précis la série des problèmes qui se rattachent à cette question si complexe. L'auteur, examinant le rôle prépondérant de l'hérédité, surtout en clinicien, ce qui lui permet de laisser de côté toute théorie non basée sur les faits, montre toute la part que prennent les maladies infectieuses à la constitution de cette hérédité, la clarté qu'ont apportée à cette notion les données bactériologiques.

M. Raymond admet avec Grasset, avec Landouzy, que les affections du système nerveux ne sont pas des maladies au sens nosologique du mot, mais des syndromes, expressions cliniques d'un état général, de maladies infectieuses aiguës ou chroniques, d'intoxications exogènes ou endogènes, de déviations fonctionnelles ou organiques du système nerveux. Il établit la formule héréditaire des principales névroses, des tics, la formule mentale de la maladie de Parkinson qu'il avait déjà développée dans ses conférences à l'hôpital Lariboisière; il décrit cet état de dégénérescence héréditaire, avec ses signes somatiques et psychiques, parfois réduits à une minime expression et difficiles alors à dépister, véritables stigmates révélateurs d'un trouble de l'embryogénèse, d'une anomalie d'évolution.

La description des *myoclonies* est enfin abordée par l'auteur, qui démontre à l'aide d'observations cliniques que le *paramyoclonus multiplex* de Friedreich n'est qu'une modalité des états myocloniques (tremblements fibrillaires, chorée fibrillaire, chorée électrique, mal des tics), expressions diverses de l'état de dégénérescence héréditaire et acquise.

Cette brève analyse ne saurait donner une suffisante idée de l'ensemble des questions soulevées et résolues par l'auteur dans ce premier volume. En continuant la publication de ses leçons, le professeur Raymond aura bien mérité de tous ceux qui s'intéressent aux progrès de cette branche si féconde de la médecine, la neuropathologie.

P. Teissier.

Le Gérant : G. Masson.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA STOMATITE DIPHTÉROIDE INFANTILE

Par le Dr **Lucien BECO**
Assistant à la clinique médicale de l'Université de Liège.

L'étude clinique des stomatites occupe, dans les traités modernes de pathologie, une place importante et leur histoire semble près d'être complète. Cependant, en y regardant de près, on s'aperçoit qu'il existe des points mal élucidés, des questions controversées; l'étiologie et la pathogénie notamment ont des côtés obscurs. L'opinion récemment soutenue par M. Galippe, a rencontré beaucoup de faveur. Pour M. Galippe, les stomatites aiguës vulgaires, de même que les stomatites toxiques, ne seraient que des variétés de la stomatite ulcéro-membraneuse de Bergeron. Il n'y aurait pas lieu de créer entre les types cliniques divers des distinctions étiologiques. Les facteurs habituellement cités tels que l'intoxication, les lésions traumatiques, les modifications du milieu tenant à l'état général, joueraient le rôle de causes prédisposantes, serviraient simplement d'occasion au développement de l'activité pathogène des organismes pyogènes vulgaires de la salive. « Toutes ces affections seraient des gingivo-stomatites infectieuses, polymicrobiennes, sans spé-

cificité[1]. » Cette opinion, satisfaisante pour l'explication des variétés diffuses, généralisées, s'adapte beaucoup moins aux formes localisées, discrètes. Parmi ces dernières, nous avons surtout en vue les aphtes et la stomatite diphtéroïde. Celle-ci a pris place dans les traités français, avec l'intéressante communication que MM. Sevestre et Gastou[2] ont faite, à la Société médicale des hôpitaux, en 1891. Ils ont caractérisé l'affection de la façon suivante : « Elle affecte d'une façon exclusive la face interne des lèvres, parfois aussi certains points de la muqueuse buccale. Elle donne naissance à des plaques blanchâtres, d'apparence diphtéritique, qui font corps avec la muqueuse. Elle guérit ordinairement en six à huit jours et ne présente aucun caractère de gravité. Elle s'observe surtout chez les enfants débilités, dont la nutrition générale est plus ou moins défectueuse. Elle est particulièrement fréquente à la suite ou dans le cours de la rougeole et de la coqueluche, mais peut être observée indépendamment de ces maladies. Elle coïncide fréquemment avec le coryza chronique et surtout avec l'impétigo de la face. »

Dans tous les cas, MM. Sevestre et Gastou avaient constaté l'existence presque exclusive du staphylococcus pyogenes aureus au sein des plaques. S'appuyant sur cette constatation, ils proposaient de rattacher cette variété de stomatite à l'impétigo qui, comme on le sait, relève de la pullulation intra-épidermique du staphylocoque doré.

Nous avons eu l'occasion d'observer, en un court espace de temps, des cas assez nombreux de stomatite diphtéroïde. Frappé de la fréquence de cette affection, nous avons consulté la littérature et nous avons acquis la conviction que, connue et observée depuis longtemps, la stomatite diphtéroïde était décrite par la plupart des auteurs (surtout les auteurs allemands) avec la stomatite aphteuse, sous une appellation commune, ce qui a naturellement entraîné, dans les descriptions cliniques, une confusion singulière et a été le point de départ de plusieurs controverses.

1. *Traité de Médecine*, tome III, p. 9.

2. Sevestre et Gaston, *Société médicale des hôpitaux*, 26 juin et 3 juillet 1891. C. R. de *Semaine médicale*, n°s 33 et 34, 1891.

Dans le *Dictionnaire encyclopédique*[1], l'aphte vulgaire est nettement décrite comme une exulcération succédant à la rupture d'un décollement épithélial et accompagnée d'exsudation de l'orifice du canal glandulaire des follicules muqueux, siège exclusif de l'affection, d'où le nom de stomatite folliculeuse proposé par J. Worms.

Il est aujourd'hui incontesté que le follicule mucipare ne joue aucun rôle dans la genèse des lésions ; le point de départ de la vésicule aphteuse est placé dans les couches profondes de l'épithélium et le corps muqueux. Ce stade de vésiculation préalable suivie de l'érosion dont les caractères sont bien connus est admis par la grande majorité des auteurs français, notamment par Ruault[2] et E. Mosny[3].

Cependant les descriptions des traités ne sont pas toutes concordantes et, dans la troisième édition de son ouvrage, Jaccoud[4] décrit l'aphte comme formée par le dépôt en plaques d'un exsudat fibrineux sous-épithélial et en donne des caractères objectifs qui se rapportent bien plus à la pseudo-diphtérie qu'à l'aphte vraie.

Les anciens auteurs allemands, notamment Bamberger[5], admettaient un stade de vésiculation, initial du processus. Cette opinion fut combattue par Bohn, puis par V. Niemeyer[6] qui définit l'aphte « une stomatite croupale, limitée à des endroits circonscrits de la muqueuse buccale », définition acceptée par Henoch. Le travail le plus complet et le plus minutieux qui ait paru sur cette question est celui d'E. Fraenkel[7] qui donne une étude détaillée de quatre cas de *sogenannte Stomatitis aphtosa*. Il suffit d'en lire la description, pour se convaincre qu'il s'y agit non pas d'aphte vulgaire, mais de stomatite diphtéroïde en plaques, avec cette double particularité que l'affection offrait une gravité peu habituelle

1. *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, tome V, p. 667.
2. Ruault, *Traité de Médecine.loc. cit.*
3. Mosny, *Manuel de Médecine* d'Achard et Desbove, t. V, p. 30.
4. Jaccoud, *Traité de pathologie interne*, 3e édition, t. II, p. 175.
5. Bamberger, *Traité de pathologie interne et de thérapeutique*, 8e édition.
6. Niemeyer, *Leçons cliniques sur les maladies des enfants*, 2e édition.
7. E. Fraenkel. Ueber die sogenannte Stomatitis aphtosa, besonders in anatomischen und ätiologischen Beziehung. *Virchow's Archiv*, Bd CXIII, p. 484-503.

et que, sur les quatre sujets, un seul était enfant, les autres adolescents ou adultes, fait exceptionnel, croyons-nous.

L'examen histologique et bactériologique a conduit Fraenkel à considérer l'affection comme un processus pseudo-diphtéritique au sens de Weigert, dont l'origine doit être rapportée à l'action de deux micro-organismes, le staphyloc. pyog. citreus (Passet) et le staphyloc. pyog. flavus (Rosenbach). Ce sont précisément ces micro-organismes que MM. Sevestre et Gastou considèrent comme l'agent de la stomatite diphtéroïde.

Francotte[1] a autrefois rapporté cinq observations de stomatite pseudo-diphtérique que, faute de mieux, il rattachait aux aphtes de Niemeyer.

De cet exposé bibliographique, d'ailleurs écourté, il ressort qu'il existe, dans la littérature, une confusion notoire entre les stomatites diphtéroïde et aphteuse. Ajoutons que certains auteurs, notamment Henoch, font rentrer dans la stomatite aphteuse des variétés graves qui nous semblent appartenir à la stomatite ulcéro-membraneuse de Bergeron. Le matériel que nous avons réuni se compose de 13 observations recueillies dans le service médical de M. le professeur Masius[2]. La moitié d'entre elles ont été prises dans les pavillons de scarlatineux, où nous avons pu suivre toute l'évolution de la maladie. Les autres nous ont été fournies à la consultation externe; elles sont, par le fait même, incomplètes.

Pour faire nos examens, nous écouvillonnions d'abord la surface des plaques à l'aide de tampons secs stérilisés. Ensuite un fragment de la membrane prélevé aseptiquement avec des pinces, était ensemencé sur gélose inclinée et examiné histologiquement.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I. — X..., Marie, 10 ans. Au 10e jour d'une scarlatine bénigne, avec angine à streptocoques, on voit apparaître des plaques

1. FRANCOTTE, *la Diphtérie*, 2e édition, 1895.
2. Nous sommes heureux d'exprimer à M. le professeur Masius, toute notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée et les conseils précieux qu'il nous prodigue journellement.

saillantes, à contour ovalaire, au nombre de huit, siégeant à la partie médiane de la lèvre inférieure, sur le dos et le bord gauche de la langue. Ces plaques sont saillantes, de coloration jaunâtre. Leur dimension varie de la tête d'une épingle à 1 centimètre de diamètre; elles s'enlèvent avec une certaine difficulté et laissent à nu une surface inégale saignante. Pas de fièvre, pas d'engorgement ganglionnaire récent, pas de fétidité de l'haleine, douleur minime. Impétigo de la joue gauche et du menton.

Évolution. — Les irrigations à l'eau boriquée, pratiquées pendant une semaine, n'amènent aucune amélioration. On cautérise avec le crayon de nitrate d'argent. Guérison en 3 jours. Sur le bord gauche de la langue, il existe une dépression notable, à surface tout à fait lisse. La cicatrice persiste encore après un mois.

Examen histologique. — Réseau de fibrine. Groupes de cellules épithéliales nécrosées. Très nombreux cocci. Rares leucocytes.

Cultures. — Staphylocoque pyogène doré très abondant et pur.

Obs. II. — X..., Joseph, 8 ans. Troisième semaine d'une scarlatine grave en voie de guérison. On constate six plaques sur le dos et le bord droit de la langue. A la partie moyenne, trois de ces plaques ont conflué et forment un large dépôt à contour irrégulier. Pas de symptômes subjectifs locaux, pas de réaction. Eczéma impétiginoïde du menton et de la commissure de la bouche.

Guérison en huit jours, sans traitement. Sur le dos de la langue il persiste une large cicatrice à bords festonnés.

Cultures. — Staphylocoque pyogène doré pur.

Obs. III. — X..., Anna, 9 ans. Premier septénaire de la scarlatine. Deux plaques blanc jaunâtre, de petites dimensions, sur le bord gauche de la langue. Deux autres, de la largeur d'une pièce d'un centime, sur la face dorsale. Eczéma impétiginoïde à l'angle gauche de la bouche et sur la partie avoisinante de la joue.

Traitement par l'eau boriquée; pas d'amélioration au bout de sept jours. Cautérisation avec le nitrate d'argent. Guérison en trois jours avec persistance d'une large cicatrice irrégulière à la face dorsale de la langue.

Cultures. — Staphylocoque doré pur.

Obs. IV. — X..., Joseph, 6 ans. Dans la convalescence d'une scarlatine avec angine à streptocoques purs, apparaissent de nombreux dépôts en plaques, sur le dos de la langue, sa pointe et son bord droit, et sur le milieu de la lèvre inférieure. Une de ces plaques a 1 1/2 cm. de largeur environ, ses contours sont policycliques. Les autres ont un diamètre moyen de 3 à 5 millimètres; les contours en sont circulaires ou ovalaires. L'exsudat blanchâtre est assez adhérent: l'enlèvement n'en est

que peu douloureux et met à nu une surface grisâtre, irrégulière, saignant peu. Impétigo de la joue droite, pas de fièvre, pas de fétidité de l'haleine, pas de ganglions douloureux.

Lavages à l'eau boriquée sans amélioration. Cautérisation par le nitrate d'argent suivie d'une prompte guérison, sans cicatrice.

Examen histologique. — Fibrine, cellules épithéliales, pas de leucocytes, cocci nombreux.

Cultures. — Staphylocoque doré pur.

Obs. V. — W..., François, entre au second septénaire de la scarlatine. État fébrile entretenu par une angine pseudo-membraneuse à streptocoques et à bacille court et immobile, donnant sur gélose une culture très semblable à celle du coli, mais ne faisant pas fermenter la lactose. Trois jours après l'entrée, on constate huit à dix plaques diphtéroïdes sur la partie antérieure du dos, la pointe et les bords de la langue. Dépôt assez mince, jaunâtre, s'enlevant assez facilement et laissant à nu une surface irrégulière, grisâtre, saignante. Les plaques, très voisines l'une de l'autre, ont des dimensions variant d'une tête d'épingle à 1/2 cm. de diamètre.

Évolution. — Guérison au bout de douze jours, sans autre traitement que l'irrigation boriquée; il persiste une large cicatrice sur le dos de la langue.

Cultures. — Staphylocoque doré à l'état de pureté.

Obs. VI. — S..., Hélène, 10 ans, deuxième septénaire de la scarlatine, en convalescence, entre au pavillon avec quatre plaques, très saillantes, grisâtres, de structure réticulée, de contour ovalaire, de 1/2 ctm. en moyenne de dimension, siégeant sur le dos de la langue.

Évolution. — Guérison en huit jours, sans traitement, sans cicatrice.

Cultures. — Streptocoque pyogène pur.

Obs. VII. — K..., Jean, 4 ans, entre au troisième septénaire avec une néphrite. On constate deux petites plaques, de la grosseur d'une tête d'épingle, sur la pointe de la langue; une autre plaque, à contour ovalaire, d'un centimètre de dimension, sur le bord gauche. Cette plaque très saillante est formée par une membrane grisâtre, épaisse, de structure irrégulière, adhérente, laissant à nu, lorsqu'on l'enlève, une surface grisâtre, inégale, saignante.

Examen microscopique. — Un fragment enlevé montre, à l'examen microscopique, un réticulum fibrineux très serré, emprisonnant des cellules épithéliales en voie de nécrose, de rares leucocytes et des cocci nombreux.

L'enfant succombe, trois jours après son entrée, avec un syndrome urémique.

Culture. — Mixte : streptocoque pyogène, en très grande majorité, quelques colonies de staphylocoque blanc.

Telles sont les observations que nous avons faites dans le service des scarlatineux. Nous allons y revenir. Nous voulons seulement faire remarquer, dès à présent, que sur ces sept cas, cinq fois la stomatite contractée, dans le service même, était produite par le staphylocoque doré et s'accompagnait quatre fois de lésions d'impétigo de la face. Deux fois, au contraire, la stomatite qui s'était développée, avant l'entrée dans le service, n'avait rien à voir avec le staphylocoque doré et n'était accompagnée d'aucune lésion impétiginoïde.

Les observations suivantes ont été recueillies à la consultation externe.

Obs. VIII. — Enfant d'un an et demi atteint de trachéo-bronchite aiguë. Sur la pointe, la face dorsale et les bords de la langue, sur les gencives, on constate la présence d'une série de plaques larges, de forme irrégulièrement ovalaire, constituées par un enduit blanchâtre adhérent en dessous duquel est un fond grisâtre saignant un peu. Léger engorgement ganglionnaire sous-maxillaire; pas de fétidité de l'haleine.

Examen microscopique. — Faisceaux fibrineux enserrant de nombreux cocci et de rares leucocytes.

Cultures. — Staphylocoque doré pur et abondant.

L'enfant n'a plus été revu.

Obs. IX. — S..., Jean, 15 mois, souffrant d'entérite aiguë, est atteint depuis la veille de stomatite. Sur la lèvre inférieure, la pointe et le dos de la langue, on compte une dizaine de plaques offrant les caractères habituels.

Cultures. — Streptocoque pyogène en immense majorité.

Quelques staphylocoques blancs.

L'enfant ne s'est plus représenté.

Obs. X. — Br..., Martin, 15 mois, dyspepsie gastro-intestinale avec gros ventre flasque. Le 15 mars, l'enfant est présenté à la consultation. Depuis l'avant-veille il est difficile, grincheux, refuse le biberon. Pas de fièvre. Engorgement ganglionnaire sous-maxillaire très léger.

Sur le milieu de la lèvre inférieure et la face dorsale de la langue, on constate trois plaques blanchâtres, à contour circulaire, bordées d'un mince liséré rouge, non douloureuses à la pression.

Examen microscopique, — Réticulum fibrineux avec microcoques abondants, rares leucocytes et cellules pavimenteuses.

Evolution. — Les lavages à l'acide borique n'ayant amené aucune

amélioration au bout de quatre jours, les plaques sont cautérisées avec le nitrate d'argent. Guérison rapide avec une cicatrice assez large sur le dos de la langue.

Cultures. — Mixtes : grande majorité, colonies de streptocoque pyogène.

Quelques colonies de staphylocoque blanc et de tétragène.

Obs. XI. — Br..., Joseph, 2 ans et demi, frère du précédent, de constitution robuste, est amené à la polyclinique le 18 mars. La veille, il s'est plaint d'un peu de douleur en mangeant et en buvant. Un peu d'agitation. Pas de fièvre, pas d'insomnie, constipation.

La langue est catarrhale. Sur la lèvre inférieure, une petite plaque blanchâtre, sur la face dorsale et le bord gauche de la langue, trois grandes plaques à contours policyclique, formées par un enduit grisâtre, peu adhérent, laissant à nu un fond gris rougeâtre, saignant. Pas d'engorgement ganglionnaire appréciable. Haleine aigrelette.

Guérison en quelques jours par les irrigations d'eau boriquée.

Cultures. — Streptocoque, pyogène surtout.

Quelques staphylocoques blancs et quelques colonies de tétragène.

Obs. XII. — Br..., Anna, 18 mois, sœur des deux précédents, nous est amenée le 24 mars. Depuis 4 à 5 jours, elle est agitée, dort mal et n'a pas d'appétit, constipation. Fièvre légère, engorgement ganglionnaire sous-maxillaire modéré, haleine désagréable.

A la pointe de la langue, deux plaques diphtéroïdes circulaires d'un demi-centimètre de diamètre.

L'enfant n'est plus revenue. La guérison a été rapide et complète, au dire de la mère.

Cultures. — Colonies de streptocoques en très grande majorité. Quelques staphylocoques blancs.

Obs. XIII. — B..., Joseph, sujet de la XIe observation, nous est ramené le 20 avril. Sur le corps, il a une douzaine de pustules d'ecthyma et de la folliculite pustuleuse disséminée. Sur le dos de la langue on observe une vaste plaque ovalaire, proéminente, d'un blanc grisâtre, adhérente Sur les bords et la pointe, une demi-douzaine de plaques plus petites. Un peu de fièvre appréciable à la main, pas d'engorgement ganglionnaire, haleine aigrelette.

Cultures. — Streptocoques très nombreux.

Quelques colonies de staphylocoques blancs et de tétragènes. L'enfant n'est plus revenu.

En parcourant les descriptions qui précèdent, on ne peut manquer d'être frappé de leur quasi-identité. Il ne nous sera

donc pas difficile d'en dégager le type clinique. La stomatite diphtéroïde, d'après nos observations, est essentiellement une affection localisée, discrète, de la muqueuse buccale. Elle siège de préférence sur la lèvre inférieure, dans son milieu, sur les bords et la face dorsale de la langue, plus rarement sur les gencives. Jamais nous ne l'avons vue sur la face interne des joues et le voile du palais.

Remarquons en passant que les points d'élection sont précisément ceux qui sont le plus directement en contact avec les objets qui sont portés à la bouche. La lésion se présente sous la forme de plaques saillantes, nettement proéminentes au-dessus du niveau de la muqueuse. Ces plaques ont des dimensions qui varient d'une tête d'épingle à une pièce d'un centime. La coloration est jaunâtre, plus habituellement d'un blanc grisâtre; la surface est tantôt lisse, tantôt d'aspect inégal, réticulé. Le contour est ovalaire généralement, quelquefois circulaire, policyclique s'il y a eu confluence de plusieurs plaques voisines. On peut observer, mais ce n'est pas le cas ordinaire, un liséré rouge qui circonscrit la plaque. Celle-ci est adhérente au tissu sous-jacent, et si on la détache, ce qui peut se faire d'une pièce et sans provoquer grande douleur, on met à nu une surface grisâtre ou rougeâtre, inégale et modérément saignante. L'affection n'est que très peu douloureuse; elle s'accompagne d'un léger engorgement ganglionnaire, quelquefois d'une salivation exagérée, rarement d'une odeur aigrelette ou fétide de l'haleine. Encore ce symptôme, de même que le mouvement fébrile observé quelquefois, pourrait-il relever d'une affection concomitante, telle qu'un catarrhe gastrique ou une pyodermite. L'évolution est simple. Les plaques se constituent d'emblée, sans être précédées de vésicules; une fois formées, elles ne s'agrandissent que s'il y a confluence de plaques tout à fait voisines. Progressivement, l'exsudat disparaît, le fond se déterge et l'épithélium se régénère. Dans un grand nombre de cas (cinq sur huit complètement observés), il persiste une cicatrice dont les dimensions et la configuration correspondent à celles de la plaque. Cette cicatrice est en retrait sur le restant de la muqueuse, les bords en sont nets, la surface tout à fait lisse

et la coloration plus pâle. Après un mois elle persiste sans changement. La durée totale de la maladie est de huit à quinze jours. La guérison s'obtient sans traitement; si elle tarde trop, on l'amène rapidement en cautérisant avec le crayon de nitrate d'argent.

Nous n'avons observé l'affection que dans la première et la seconde enfance. Elle peut récidiver.

Il est à peine besoin de faire remarquer combien les caractères cliniques des aphtes diffèrent de ceux que nous venons d'esquisser. L'aphte frappe l'adulte comme l'enfant. Elle est vésiculaire au début; son érosion apparaît comme une petite perte de substance cupuliforme, à fond jaunâtre, à contour rouge vif, dentelé, circonscrit par une zone hyperémique. Son siège de prédilection, totalement différent, est constitué par le vestibule buccal, les gencives et le plancher de la bouche. Jamais, d'après Vanlair [1], elle ne siège sur le dos de la langue. Elle guérit en quatre à cinq jours, sans cicatrice. De plus, si on sème l'exsudat pulpeux de l'aphte, la culture est infiniment moins abondante que celle que fournit la plaque diphtéroïde.

Le processus anatomo-pathologique qui aboutit à la constitution des plaques est simple. C'est celui que décrit E. Fraenkel [2]. Il se forme, par places, un exudat fibrineux englobant le tissu épithélial et aboutissant à sa nécrose. C'est le processus pseudo-diphtérique au sens de Weigert. Si les parties superficielles de la muqueuse ont été seules détruites, il y aura secondairement *restitutio ad integrum*. Si le tissu sous-muqueux est intéressé, la guérison laissera une cicatrice persistante.

Que l'affection reconnaisse une étiologie parasitaire, cela ne nous semble pas douteux. L'abondance des micro-organismes dans les plaques, leur constance dans les cas similaires, les propriétés diphtéroïgènes bien établies des staphylococcus aureus (Fraenkel, Netter [3]), et du streptocoque pyogène, nous paraissent être des preuves suffisantes. Existe-t-il un microbe

1. Vaulair, *Manuel de pathologie interne*, 1896, t. II, p. 6.
2. E. Fraenkel, *loc. cit.*, p. 495.
3. Netter, *Semaine médicale*, 1891, p. 269.

unique, spécifique en quelque sorte? Le résultat de nos recherches est tout à fait opposé à cette manière de voir. Si, dans une fraction notable des cas observés, l'agent pathogène est le streptocoque doré, dans un nombre plus considérable, celui-ci n'a pas été décelé, et les cultures mettaient en évidence le streptocoque pyogène seul ou associé à de rares streptocoques blancs et aux tétragènes. La maladie ne peut donc pas être dénommée stomatite à staphylocoques, pas plus que stomatite impétigineuse, ainsi que l'ont proposé MM. Sevestre et Gastou; elle doit être caractérisée par la lésion qui la constitue et porter le nom de *stomatite diphtéroïde.*

Il nous reste à envisager le côté étiologique. Parmi les six observations où nous avons cultivé le staphylocoque doré, à l'état de pureté, cinq se rapportent à des cas de stomatite contractée dans les pavillons réservés aux scarlatineux. Deux autres stomatites, observées en même temps dans les mêmes salles, mais qui existaient au moment de l'admission à l'hôpital, reconnaissaient comme cause le streptocoque pyogène. Or, dans notre service des scarlatineux pendant l'épidémie de cette année, les manifestations morbides sous la dépendance du staphylocoque doré ont été exceptionnellement nombreuses. Plus de 15 p. 100 des enfants que nous avons eus en traitement ont fait de l'impétigo de la face, ou de l'ecthyma ou de la pyodermite. Nous avons vu des angines et des otites moyennes suppurées nombreuses à staphylocoques dorés. Si l'on songe à la localisation de ces stomatites, sur laquelle nous avons déjà appelé l'attention, l'hypothèse de leur propagation par contagion vient naturellement à l'esprit. Elle est puissamment confirmée par les observations IX, X et XI, où l'on voit trois enfants de la même famille contracter, à quelques jours d'intervalle, une stomatite où nous retrouvons des micro-organismes identiques. D'ailleurs, cette hypothèse n'est pas neuve. L'éclosion simultanée de plusieurs cas de stomatite, dans une même famille, avait déjà été observée par Henoch[1]; et dans l'étude que nous avons si souvent citée, E. Fraenkel[2] admet non la

1. Henoch, *loc. cit.*, p. 365.
2. Fraenkel, *loc. cit.*, p. 501.

nature épidémique, mais la contagiosité de la stomatite aphteuse. Or nous avons vu que les descriptions de Fraenkel se rapportent, en réalité, à des formes particulièrement sévères de stomatite diphtéroïde.

Évidemment, il ne s'agit pas ici d'une affection parasitaire spécifique; elle peut relever de plusieurs microbes. Les principaux d'entre eux (les seuls même que nous soyons en droit d'incriminer jusqu'à présent), le staphylocoque doré et le streptocoque pyogène, sont extrêmement répandus; ils sont les hôtes fréquents de la bouche. Aussi l'on doit admettre que les conditions qui favorisent le développement du processus diphtéroïde et engendrent ainsi l'affection sont fréquentes; qu'en d'autres termes, la maladie naît souvent en apparence spontanément. Mais cela n'exclut pas la contagiosité. Une fois que les parasites ont acquis la propriété diphtéroïgène, ils sont susceptibles de la conserver quelque temps et de propager ainsi l'affection par contagion.

Nous résumerons, dans les propositions suivantes, les faits que nous avons relatés dans cet article et la pensée qui en a inspiré la rédaction :

1° La stomatite diphtéroïde infantile est une affection assez fréquente; elle constitue une entité nosologique distincte de la stomatite aphteuse.

2° Elle consiste en une infiltration fibrineuse, en plaques, de la muqueuse buccale. Cette infiltration se produit sous l'influence de la pullulation de micro-organismes divers, parmi lesquels les plus fréquents, peut-être même les seuls, sont le staphylocoque doré et le streptocoque pyogène.

3° L'affection, qui n'a aucune gravité, aboutit fréquemment à la production de cicatrices persistantes.

4° Pouvant naître facilement, sous l'influence de causes encore indéterminées, elle est susceptible, une fois constituée, de se transmettre par contagion.

II

ESSAIS DE SÉROTHÉRAPIE EXPÉRIMENTALE ANTITUBERCULEUSE A L'AIDE DU SANG DE POULES TRAITÉES

Par M. J. **AUCLAIR**

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR GRANCHER)

On connaît aujourd'hui deux variétés de tuberculose : l'une, la tuberculose humaine, infectant avec une grande facilité le cobaye, plus difficilement le lapin, fréquente chez les bovidés, plus rare chez le cheval, la chèvre et le mouton ; l'autre, la tuberculose aviaire, tuant facilement les oiseaux et le lapin et plus difficilement le cobaye.

Entre ces deux variétés, y a-t-il une différence capitale ? Les avis sont partagés. Tandis que Villemin[1], Verga et Biffi, H. Martin[2], le professeur Straus et R. Wurtz[3], R. Koch[4], Mafucci[5] n'ont jamais pu réussir à infecter les oiseaux avec la tuberculose humaine ; Cadiot, Gilbert et Roger[6], dans plu-

1. VILLEMIN, Cause et nature de la tuberculose ; 2e mémoire (*Bulletin de l'Académie de méd.*, 30 oct. 1866).

2. H. MARTIN, *Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose*, publiées sous la direction de Verneuil, t. I, p. 362, 1887.

3. STRAUS et WURTZ, Sur la résistance des poules à la tuberculose par ingestion (*Congrès pour l'étude de la tub.* Paris, 1888, p. 328).

4. R. KOCH, *Dixième Congrès international des sciences méd.*, ouvert à Berlin, le 4 août 1890.

5. MAFUCCI, Contribuzione all' etiologia della tuberculose dei gallinacei (*Riforma Medica*, mai 1890) ; — La tuberculose des poules (*Zeitsch. f. Hyg.*, XI, et *Hyg. Rundsch.*, II, 1881, 15 oct. 1892).

6. CADIOT, GILBERT et ROGER, Inoc. de la tuberculose aviaire au cobaye et

sieurs communications faites à la Société de Biologie, affirment que les poules prennent la tuberculose humaine dans 10 p. 100 des cas. Ils établissent cependant des différences entre les deux bacilles, différences qui en feraient des variétés et non des espèces à part. Gärtner a vu des serins mourir tuberculeux à la suite d'inoculations du bacille humain. Ledoux-Lebard[1] a cherché à vérifier ces données de Gärtner; il a inoculé quatre souris avec des bacilles tuberculeux humains; les résultats ont été négatifs. Nous-même, sur plus de vingt poules inoculées avec de la tuberculose humaine, n'en avons vu mourir aucune tuberculeuse.

Quelle que soit l'idée que l'on se fasse sur l'unité ou la dualité du bacille tuberculeux, il n'en est pas moins vrai que les oiseaux sont très résistants aux bacilles tuberculeux humain. Profitant de cette immunité naturelle, nous avons cherché à développer dans le sang de la poule des qualités antitoxiques ou bactéricides à l'aide d'injections du bacille humains ou des produits élaborés par lui dans le bouillon. Inoculer ensuite le sang de ces animaux ou le sérum, à des sujets facilement tuberculisables, pour savoir s'ils acquerraient de ce fait une immunité relative contre la maladie : tel était notre but.

Il n'est pas impossible en effet que le sang d'animaux résistant à un microbe, puisse après traitement fournir un sérum antitoxique contre le poison de ce microbe. Le rat ne prend pas la diphtérie. Et cependant Aronson a démontré que des rats inoculés avec le bacille de Lœffler fournissaient un sérum qui vaccinait contre la diphtérie. Sans vouloir comparer deux maladies aussi différentes que le sont la tuberculose et la diphtérie, nous nous sommes cependant inspiré des idées d'Aronson pour faire les recherches dont nous publions les résultats.

Nos poules ont été traitées de deux façons : par des cultures de bacilles tuberculeux humains et à l'aide des produits

aux Gallinacés de la tub. des Mammifères (*Mém. de la Société de Biologie*, 1891. p. 81) ; — Contribution à l'étude de la tub. aviaire (*Congrès pour l'étude de la tuberculose*. Paris, 1891, p. 69) ; — Inoculation de la tub. des Mammifères aux Gallinacés (Société de Biologie, 7 déc., 1895, *in Sem. méd.*, p. 524).

1. Ledoux-Lebard (Communication orale).

toxiques retenus dans les bouillons de culture de ces bacilles.

I

POULES INOCULÉES AVEC LE BACILLE TUBERCULEUX HUMAIN

Nous nous sommes servi pour nos inoculations de cultures faites sur bouillon glycériné et sucré datant de quatre à huit semaines. La matière à injection, émulsionnée dans l'eau stérilisée, constituait une dilution légèrement louche et par conséquent assez forte en bactéries. A l'aide de ce liquide, nous avons inoculé quatre séries de poules, dont chaque série comprenait de cinq à six sujets. L'inoculation était faite tantôt dans la veine, tantôt dans le péritoine et tantôt dans le tissu cellulaire sous-cutané. Dans le cours de nos expériences, nous nous sommes en effet assuré que le lieu d'inoculation n'avait pas une grande importance. Avant la première inoculation, chaque poule était pesée. D'une façon générale, nous ne procédions à une nouvelle inoculation, faite du reste autant que possible dans les mêmes conditions, que si la poule avait repris ou dépassé son poids initial. La température des poules prise 24 heures après l'inoculation a dépassé de près de 1°, et même de 1°,2, dans un cas, la température prise immédiatement avant. Nous verrons que le fait contraire se produit, quand on inocule, non plus les bacilles, mais le bouillon dans lequel on les a cultivés.

Presque constamment, il s'est trouvé que dans la même série des poules maigrissaient, tandis que les autres engraissaient ou gardaient leur poids du début. La plupart, cependant, sont mortes après la deuxième ou troisième inoculation, et n'ont pu être utilisées pour nos recherches. Leur autopsie, comme celle des poules qui ont survécu plus longtemps, a toujours été négative, au point de vue de l'infection tuberculeuse. Un peu de congestion pulmonaire était souvent la seule lésion notée.

Des coupes des organes ont été pratiquées, à différentes

reprises. Nous n'avons jamais trouvé de bacilles de Koch, ni décelé de lésions tuberculeuses.

Toutes les poules traitées ont du reste fini par mourir et leur autopsie a montré une absence complète de lésions, sauf la congestion pulmonaire dont nous venons de parler. Leur mort était précédée d'un amaigrissement extrême ; les plumes étaient hérissées et la faiblesse si grande que l'animal pouvait à peine se tenir sur ses pattes.

Une d'elles a même présenté une paralysie complète des membres postérieurs ; et nous verrons dans la seconde partie de ces recherches que le même fait s'est produit chez une poule inoculée avec le produit des sécrétions du bacille.

Des poules ayant survécu assez longtemps sans maigrir, certaines ont reçu jusqu'à dix injections de un demi-centimètre cube chacune, dans l'espace de six à sept semaines. Passé ce temps, elles ont été saignées de la façon suivante[1]. La carotide de l'animal était mise à nu. Une pipette recourbée et terminée à une de ses extrémités par une mince effilure était introduite dans la lumière du vaisseau. L'autre extrémité de la pipette, plus volumineuse, s'engageait dans le col d'un flacon d'Erlenmeyer stérilisé, à travers un diaphragme de papier. Quand on avait retiré une certaine quantité de sang, on procédait à une double ligature du vaisseau ; et, quelques jours après l'opération, la poule avait repris son aspect habituel.

Le sang retiré, nécessairement en petite quantité, était placé dans un endroit frais, pendant vingt-quatre heures, pour donner au sérum le temps de se séparer d'avec le caillot. Des cobayes inoculés avec de la tuberculose humaine virulente, en même temps que des cobayes témoins, ont reçu jusqu'à 7 centimètres cubes de ce sérum, sous la peau, en plusieurs injections. Ils sont morts avec des lésions classiques de tuberculose et à peu près dans le même laps de temps que les cobayes témoins. Deux cobayes traités ont survécu, l'un dix-huit jours, l'autre neuf jours aux témoins ; mais d'autres cobayes traités sont morts avant les témoins.

1. Au cours de ces recherches, notre excellent maître, M. le Dr Ledoux-Lebard, nous a constamment aidé de ses conseils éclairés. Nous lui adressons ici nos bien sincères remerciments.

II

POULES INOCULÉES AVEC LES BOUILLONS DE CULTURE FILTRÉS DE BACILLES TUBERCULEUX HUMAINS

Dans cette série de recherches, nous avons également utilisé le bouillon glycériné et sucré, indiqué par MM. Nocard et Roux. Nous choisissions de préférence des cultures bien développées et d'ancienneté variable, mais toutes conservées à l'abri de la lumière. Les bouillons de culture étaient filtrés sur bougie Chamberland et recueillis aseptiquement dans des vases stérilisés.

Pour les inoculations de la toxine, nous avons procédé de la même façon que pour les injections du bacille de Koch. Les poules recevaient en une seule fois, et suivant la série à laquelle elles appartenaient, 1 centimètre cube, 2 centimètres cubes et jusqu'à 10 centimètres cubes du bouillon filtré. Sur trois groupes de poules traitées, deux groupes ont reçu l'inoculation sous la peau; un groupe dans le péritoine. Cette différence dans le point d'inoculation n'a pas paru modifier la réaction des animaux vis-à-vis de la toxine tuberculeuse. Nous avions soin de peser les poules tous les jours, et c'est seulement quand le poids initial était atteint ou dépassé que nous procédions à une nouvelle injection. Leur résistance a été très variable : quelques-unes ont maigri dès la première inoculation, d'autres ont gardé leur poids primitif pendant assez longtemps. Nous faisons abstraction ici de quelques sujets morts de la diphtérie des oiseaux. En général, l'amaigrissement nous a paru moins rapide chez les poules inoculées avec les produits filtrés, que chez celles ayant reçu les bacilles virulents. La mort est également survenue plus tardivement.

Une poule, inoculée pour la première fois le 21 décembre 1894, avec 1 centimètre cube de bouillon filtré et qui a reçu par la suite, dans l'espace de quatre mois, sept nouvelles injections, est encore vivante à l'heure actuelle, mais a considérablement maigri.

Cette poule, et d'autres qui avaient reçu plusieurs injections et avaient repris leur poids du début, ont été saignées de la même façon que celle décrite dans le chapitre précédent. Leur sérum, inoculé à la dose de quelques centimètres cubes à des cobayes infectés de tuberculose humaine, en même temps que des animaux témoins, n'a pas modifié l'évolution de la maladie. Animaux traités et témoins sont morts à peu près en même temps.

Au cours de ces expériences, nous avons observé une poule atteinte de paralysie des deux pattes, et qui a succombé deux jours après le début de cette paralysie.

Cette poule avait reçu dans l'espace de trois mois — exactement du 7 novembre 1894 au 5 février 1895 — 45 centimètres cubes de bouillon tuberculeux, en dix injections successives. Le 6 février, elle fut prise de faiblesse des deux pattes, avec prédominance d'un côté. Le lendemain, la paralysie était complète des deux côtés; la poule, accroupie dans sa cage, était indifférente à toute excitation. Elle succomba le 8 février et son autopsie ne révéla rien d'anormal, ni du côté de la colonne vertébrale ou des méninges, ni du côté des organes internes. La moelle enlevée avec soin, fut mise à durcir dans le liquide de Müller. Un grand nombre de coupes furent faites dans toute son étendue, mais surtout dans la région lombaire, et traitées par la méthode de Gerlach. Aucune d'elles ne présentait de lésions.

Ces exemples de paralysie chez des animaux ayant reçu des toxines tuberculeuses, ne sont du reste pas isolés. MM. Grancher et H. Martin[1], dans leurs essais de vaccination sur les lapins, à l'aide de virus de plus en plus forts, ont noté des animaux atteints de paraplégie. Pour ces auteurs, les manifestations nerveuses, ainsi du reste que les lésions scléreuses ou dégénératives des reins seraient d'origine toxique et non bacillaire. Ils disent en effet : « La substance toxique peut porter son action sur le système nerveux et y déterminer des paralysies. » L'observation que nous venons de relater plaide en faveur de l'interprétation de MM. Grancher et H. Martin.

1. Grancher et H. Martin. Étude sur la vaccination tuberculeuse (*Revue de la tuberculose*, t. I, 1893, p. 288 et suiv.).

L'injection des bacilles tuberculeux aux poules provoque de la fièvre; l'inoculation des produits solubles dans le bouillon glycériné semblerait, dans certains cas, déterminer une action contraire. Chez six poules, qui avaient reçu chacune 10 centimètres cubes de bouillon tuberculeux sous la peau, nous avons vu la température tomber de plusieurs dixièmes de degré au-dessous de la normale, une heure et demie après l'inoculation. L'idée que la grande quantité de liquide injecté a pu refroidir momentanément ces animaux vient naturellement à l'esprit; mais cette hypothèse, toute légitime qu'elle nous paraisse, ne semble pas convaincante; car l'hypothermie des animaux inoculés persistait encore, pour certains d'entre eux, vingt-quatre heures et même trois jours après l'inoculation. Le professeur Straus [1], dans son livre sur la tuberculose, cite un fait semblable. Il s'agissait, il est vrai, de tuberculose aviaire. Une poule saine, ayant une température de 41° avant l'injection, reçut dans le muscle pectoral, 10 centimètres cubes de tuberculine aviaire; quatre heures après, sa température était de 38°. Le lendemain matin, elle était de 40°, et le soir de ce même jour de 40° également. C'est seulement quarante-huit heures après l'inoculation que la température normale était revenue.

Ces faits doivent-ils être interprétés en faveur de deux poisons agissant différemment sur la température des poules? L'un adhérent aux bacilles et produisant l'hyperthermie; l'autre diffusant dans le bouillon de culture et amenant un abaissement de température. Des travaux ultérieurs nous démontreront ce qu'il y a de fondé dans ces hypothèses.

Un enseignement se dégage de l'action nocive des toxines tuberculeuses sur les poules. La résistance naturelle des gallinacés, vis-à-vis du bacille tuberculeux humain, permettant d'assimiler ce dernier à un bacille mort, on peut, avec M. Straus [2], se demander si, en supposant même qu'on arrive à tuer le bacille dans le corps humain par un traitement approprié, il ne restera pas un grand danger de la présence

1. I. Straus, La tuberculose et son bacille.
2. Straus et Gamaleia, Contribution à l'étude du poison tuberculeux (*Arch. de méd. expérimentale*, 1891, p. 705).

des toxines qu'il renferme. Ces toxines peuvent engendrer des paralysies sans concours du microbe ; elles tuent à des doses relativement faibles.

CONCLUSIONS

I. — L'injection des bacilles tuberculeux humains virulents, à des poules, ne paraît pas développer dans le sang de ces dernières, d'une manière appréciable du moins, des produits antitoxiques.

II. — Les cobayes inoculés avec le sérum des poules traitées par les bacilles, et infectés de tuberculose en même temps que des témoins, succombent dans le même laps de temps que ces derniers.

III. — Inoculées avec de la tuberculose humaine, à différentes reprises, les poules finissent par succomber, mais sans lésions tuberculeuses macroscopiques ou microscopiques.

IV. — Filtré et injecté à des poules, le bouillon dans lequel a cultivé le bacille tuberculeux humain ne paraît pas développer, dans le sang de ces dernières, des propriétés antitoxiques ou bactéricides.

V. — Les cobayes qui ont reçu 4 à 5 centimètres de sérum de ces poules traitées, et qu'on infecte de tuberculose concurremment avec des témoins, meurent aussi vite que les témoins.

VI. — Quand on inocule les bouillons filtrés de culture du bacille tuberculeux humain à des poules, à doses répétées, elles meurent avec des lésions congestives identiques à celles provoquées par l'injection des bacilles.

RÉSUMÉ DES EXPÉRIENCES

I

POULES INOCULÉES AVEC LE BACILLE DE KOCH

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

16 *octobre* 1894. — Six poules portant les n°s 63, 66, 44, 72, 73, 45, sont inoculées dans la veine de l'aile, avec un demi-cc. d'une dilution

assez forte de bacilles tuberculeux humains vivants, dans de l'eau stérilisée.

18 *octobre*. — Nouvelle inoculation dans les mêmes conditions.

20 *octobre*. — 3e inoculation de un demi-cc. chacune.

22 *octobre*. — 4e inoculation. Le poids des poules est resté stationnaire.

24 *octobre*. — 5e inoculation.

26 *octobre*. — 6e inoculation.

29 *octobre*. — Quelques poules ont un peu maigri; les autres ont leur poids du début, ou même l'ont dépassé.

7 *novembre*. — 8e inoculation de un demi-cc.

19 *novembre*. — Les poules portant les nos 44, 72, 66, 63 ont conservé leur poids; les poules portant les nos 45, 73 ont maigri; les premières seules sont inoculées avec un demi-cc. Avant l'inoculation, on prend leur température.

Elle est de 39°,2 pour le n° 44;
— 39°,3 — 72;
— 39°,5 — 66;
— 39°,8 — 63.

20 *novembre*. — C'est-à-dire 24 heures après l'inoculation, la température est de 40°,2 pour le n° 44;
— 40°,5 — 72;
— 40°,4 — 66;
— 40°,6 — 63.

28 *novembre*. — Toutes les poules reçoivent une nouvelle inoculation, sauf le n° 63 qui a perdu près de 300 grammes de son poids.

4 *décembre*. — Les nos 63 et 66 meurent. L'autopsie ne montre aucune lésion.

10 *décembre*. — Les quatre poules survivantes reçoivent chacune un quart de cc. d'une forte dilution de tuberculose humaine.

8 *janvier*. — On retire 5 cc. de sang au n° 44 qui a dépassé son poids initial, et le sérum est inoculé 24 heures après à un cobaye, dans la proportion de quelques centimètres cubes. Ce cobaye inoculé avec de la tuberculose humaine en même temps qu'un témoin, meurt dans le même laps de temps que ce dernier.

10 *janvier*. — Une 3e poule, le n° 73, meurt. A l'autopsie, on note un amaigrissement considérable, mais aucune lésion d'organe.

11 *janvier*. — La poule n° 72 est saignée et son sérum inoculé à un cobaye incfecté de tuberculose humaine en même temps qu'un témoin. Pas de différence au point de vue de la survie.

19 *janvier*. — On retire 15 cc. de sang à la poule n° 45, un cobaye reçoit successivement jusqu'à 7 centimètres de sérum; survie de 9 jours au témoin.

28 *janvier*. — La poule saignée le 8 janvier est saignée de nouveau. Elle meurt pendant l'opération. — Aucune lésion, à l'autopsie; le poids

des deux survivantes est sensiblement le même qu'au début des expériences.

12 *février*. — La poule n° 45 est saignée.

25 *février*. — La poule n° 72 meurt. Autopsie négative.

Le n° 45, seule survivante, conserve son poids initial jusqu'au 20 mars Elle meurt le 26 mars, et son autopsie ne révèle rien d'anormal.

2e EXPÉRIENCE

21 *janvier*. — Six poules, portant les nos 13, 85, 151, 165, 190 et 186, reçoivent chacune dans le péritoine un demi-cc. d'une légère émulsion de bacilles tuberculeux humains vivants datant du 12 décembre 1894.

Ces poules maigrissent les jours suivants et ce n'est que le 5 février, que quatre d'entre elles, les nos 151, 165, 190 et 186, reçoivent une deuxième inoculation, dans les mêmes conditions.

Les nos 13 et 85 ne reçoivent rien, en raison de leur amaigrissement.

21 *février*. — La poule n° 85 meurt. Elle était paralysée des deux pattes depuis 48 heures. Autopsie négative.

22, 25 *février*; 5 *mars*. — Les poules continuent à maigrir.

7 *mars*. — Une deuxième poule, le n° 186, meurt. A l'autopsie, les organes paraissent sains, le péritoine pelvien est parcouru de traînées blanchâtres, parsemées de points jaunâtres. Ces points, examinés au microscope, ne contiennent pas de bacilles de Koch. Le sang et la pulpe du foie ensemencés ne donnent lieu à aucune végétation.

8 *mars*. — La poule n° 13 meurt. Autopsie. Rien d'apparent dans les organes.

11 *mars*. — Les trois poules survivantes continuent à maigrir.

15 *mars*. — La poule n° 163 meurt. L'autopsie montre un liquide péricardique abondant, de couleur citrine ; mais tous les autres organes sont sains.

28 *mars*. — Mort de la poule portant le n° 190. Rien à l'autopsie.

5 *avril*, — La dernière poule vivante, n° 151, a les plumes hérissées, la patte faible. Elle peut à peine se soutenir. Elle meurt seulement le 8 mai.

A l'autopsie : les *poumons* sont très congestionnés, surtout à droite.

Le *foie* présente, sur son bord antérieur, des petits stries grisâtres. Les autres organes sont sains.

On fait plusieurs lamelles avec la pulpe du poumon congestionné. Pas de bacilles de Koch.

Coupes nombreuses du même organe ; pas de bacilles de la tuberculose sur aucune d'elles.

3e EXPÉRIENCE

21 *février* 1895. — Six poules, les nos 47, 127, 132, 123, 156, 176, reçoivent dans le péritoine, chacune un demi-cc. d'une légère dilution de tuberculose humaine datant de 2 mois.

27 *février*. — Des six poules inoculées, les nos 127, 123, 156, 176 ont notablement maigri; les nos 47 et 132 ont au contraire conservé leur poids et reçoivent un demi-cc. d'une dilution faible de tuberculose humaine.

7 *mars*. — Nouvelle inoculation aux poules portant les nos 47, 127, 123 et 156.

15 *mars*. — La poule 132 meurt. A l'autopsie tous les organes sont sains, sauf le péricarde qui contient un liquide clair et abondant.

26 *mars*. — Les nos 47 et 123 reçoivent dans le péritoine un demi-cc. d'une faible dilution de tuberculose humaine. Les autres poules ne sont as inoculées à cause d'une perte notable de poids.

1er *avril*. — Le n° 127 meurt. — Diphtérie des deux yeux, sans extension aux autres organes. — Rien à l'autopsie.

Les poules 123 et 156 reçoivent un demi-cc. d'une faible dilution de tuberculose humaine.

15 *avril*. — Le n° 47 meurt. Rien de visible à l'autopsie.

17, 23 *avril*; 2, 7 *mai*. — Des trois poules survivantes, les nos 123 et 156 continuent à maigrir, le n° 176 a augmenté de poids. Elle reçoit une nouvelle injection de un demi-cc. de tuberculose humaine.

15 *mai*; 4, 20 *juin*. — Les deux poules 123 et 156 continuent à maigrir. Le n° 176 conserve son poids. Les deux premières meurent le 10 *juillet* sans lésions apparentes à l'autopsie.

1er *août*. — La dernière poule, n° 176, toujours bien portante, est saignée par la méthode ordinaire. Elle meurt pendant l'opération et l'autopsie montre que tous ses organes sont dans une intégrité parfaite.

Cinq cc. du sérum sont inoculés à deux cobayes différents. Puis on injecte à ces derniers de la tuberculose humaine, en même temps qu'à deux témoins. Un cobaye traité survit 18 jours au témoin, l'autre meurt avant le témoin.

4e EXPÉRIENCE

26 *mars* 1895. — Cinq poules, les nos 61, 31, 24, 4 et 20 reçoivent, chacune, dans le péritoine, un demi-cc. d'une faible dilution de tuberculose humaine.

1er *avril*. — Les nos 61, 31 et 4 ont augmenté de poids ou conservé celui du début; 2e inoculation d'un demi-cc. de tuberculose humaine Les nos 24 et 20 ont maigri. Elles ne sont pas inoculées.

8 *avril*. — Les nos 61, 4 et 21, ayant conservé leur poids, reçoivent une nouvelle inoculation. Les nos 24 et 20 ont maigri et ne sont pas inoculées.

17 *avril*. — État stationnaire des nos 61 et 20. Amaigrissement des autres poules.

7 *mai*. — Toutes les poules ont repris leur poids sauf le n° 24. A l'exception de cette dernière, elles reçoivent une nouvelle inoculation.

15 *mai.* — Amaigrissement des nos 24 et 20, état stationnaire des nos 61, 31 et 4,

27 *mai.* — Le n° 61 meurt. L'autopsie est négative au point de vue macroscopique, l'examen microscopique ne décèle rien.

4 *juin.* — Toutes les poules survivantes ont maigri. Pas de nouvelle inoculation.

15 *juin.* — Mort de la poule n° 4. Pas de lésions.

20 *juin.* — Amaigrissement des poules survivantes.

24 *juin.* — Mort du n° 24. Amaigrissement énorme, état squelettique. Elle pèse 570 grammes au lieu de 1 330 grammes, le jour de sa première inoculation.

29 *juin.* — Le n° 31 meurt. Pas de lésion à l'autopsie.

10 *juillet.* — La poule n° 20 seule survit. Elle a notablement maigri. Elle meurt le 12 septembre, et, comme toujours, l'autopsie est négative.

POULES INOCULÉES AVEC LE BOUILLON FILTRÉ DANS LEQUEL ON A CULTIVÉ DES BACILLES TUBERCULEUX HUMAINS

(Filtration sur bougie Chamberland.)

PREMIÈRE EXPÉRIENCE

7 *novembre* 1894. — Six poules. Les nos 98, 14, 22, 54, 40 et 57 reçoivent chacune sous la peau 10 cc. de bouillon tuberculeux humain filtré sur bougie Chamberland.

13 *novembre.* — 2e inoculation de 10 cc. dans les mêmes conditions.

Immédiatement avant l'inoculation, on prend la température des poules. Elle est reprise 1 heure et demie, 24 heures et 3 jours après l'inoculation. Les différentes températures sont résumées dans le tableau suivant :

Température de poules inoculées avec le bouillon tuberculeux humain.

NUMÉROS des poules inoculées.	TEMPÉRATURE avant l'inoculation.	TEMPÉRATURE 1 heure 1/2 après l'inoculation.	TEMPÉRATURE 24 heures après l'inoculation.	TEMPÉRATURE 3 jours après l'inoculation.
	Degrés.	Degrés.	Degrés.	Degrés.
98	40,4	39,8	39,8	40,4
14	40,6	40,2	39,2	39,8
22	40,2	39,8	39,6	39,8
54	39,6	39,3	39,6	40
40	40	39,8	39,6	40,2
57	40,4	39,6	40,3	40,2

28 *novembre*. — Toutes les poules ont repris leur poids. Chacune d'elles reçoit 5 cc. de bouillon tuberculeux filtré.

10 *décembre*. — Nouvelle inoculation de 3 cc. de tuberculose humaine filtrée.

17 *décembre*. — 5e inoculation (5 cc.).

26 *décembre*. — 6e inoculation (5 cc.).

4 *janvier*. — 7e inoculation (5 cc.).

7 *janvier*. — La poule n° 57 meurt. A l'autopsie, tous les organes sont sains. Mais le cadavre était d'une maigreur squelettique.

18 *janvier*. — Les poules 22, 54 et 40 reçoivent 3 cc. de bouillon filtré; les nos 98 et 14 ne sont pas inoculées à cause de leur amaigrissement.

11 *janvier*. — Les nos 22, 54 et 40 reçoivent 3 cc. de bouillon humaine. Les nos 98 et 14 ne sont pas inoculées.

1er *février*. — La poule 14 meurt de diphtérie.

5 *février*. — Les nos 22, 54, 40 reçoivent chacune 2 cc. de bouillon filtré, le n° 98 n'est pas inoculée.

6 *février*. — Le n° 22 est paralysée des deux pattes, avec prédominance à gauche.

8 *février*. — Mort du n° 22. La paralysie des deux pattes était complète. L'autopsie ne décèle aucune lésion. La moelle est enlevée avec soin. Rien d'anormal. On la met à durcir dans le liquide de Müller. Des coupes colorées par la méthode de Gerlach ne présentent aucune lésion.

20 *février*. — Les nos 40 et 98 maigrissent; le n° 54 garde son poids.

1er *mars*. — Mort du n° 40. Autopsie négative.

5 *mars*. — Mort du n° 98. Aucune lésion à l'autopsie.

11 *mars*. — Le n° 54, seule poule survivante, commence à maigrir. Elle meurt le 9 juin, sans lésions tuberculeuses à l'autopsie.

2e EXPÉRIENCE

21 *décembre* 1894. — Six poules : les nos 75, 97, 29, 173, 167 et 15 reçoivent dans le tissu cellulaire sous-cutané 1 cc. chacune de bouillon filtré, dans lequel a cultivé le bacille tuberculeux humain.

23 *décembre*. — 2e inoculation faite dans les mêmes conditions.

28 *décembre*. — 3e inoculation.

4 *janvier*. — 4e inoculation.

11 *janvier*. — Les nos 35, 173, 96 et 15 reçoivent 1 cc. de bouillon filtrée; les nos 6 et 97 ne sont pas inoculées à cause de leur amaigrissement.

18 *janvier*. — Inoculation (1 cc.) des poules 97, 6, 96 et 15.

5 *février*. — Nouvelle inoculation (1 cc.) des poules 96, 15 et 35.

19 *février*. — Le n° 15 qui a reçu 7 inoculations successives de 1 cc. chaque et a repris son poids initial, est saignée. On lui retire environ 10 cc. de sang par le procédé ordinaire.

Un cobaye est inoculé avec 5 cc. de ce sérum à deux reprises, puis

infecté de tuberculose humaine en même temps qu'un témoin; mort dans le même laps de temps.

22, 25 *février; 11 mars*. — Toutes les poules maigrissent, sauf le n° 15.

14 *mars*. — Le n° 35 meurt. Depuis 3 jours elle était atteinte de diphtérie oculaire, l'autopsie ne révèle aucune lésion.

22 *mars*. — Mort du n° 6. Rien d'apparent à l'autopsie.

Fin de mars et première quinzaine d'avril. Les poules survivantes continuent à maigrir.

26 *avril*. — Le n° 173 meurt. Autopsie : foie et rate congestionnés. Les autres organes sont sains.

Mai et juin. — Amaigrissement des 3 poules survivantes.

24 *juin*. — Le n° 96 meurt. Autopsie : poumons très congestionnés; foie et rate normaux.

1er *juillet*. — Le n° 97 meurt. Cachexie très avancée; pas de lésions visibles d'organes.

1er *décembre*. — Le n° 15 est encore vivante aujourd'hui.

3e EXPÉRIENCE

12 *janvier* 1895. — Quatre poules, les nos 45, 46, 191 et 169, reçoivent chacune 2 cc. de bouillon filtré, auquel on a ajouté 50 centigrammes pour 100 d'acide phénique.

5 *février*. — Les nos 96 et 166 reçoivent 2 cc. de bouillon filtré. Les nos 45 et 191 ne reçoivent rien.

22 *février*. — Le n° 96 a énormément maigri. Ses yeux laissent écouler un liquide séro-purulent. Elle meurt le lendemain. Aucune lésion à l'autopsie.

7 *mars*. — Les nos 45 et 169 reçoivent 1 cc. de bouillon filtré, dans le péritoine.

25 *avril*. — Inoculation d'un cc. de bouillon filtré aux nos 45 et 169.

24 *mai*. — Mort du n° 45. Aucune lésion à l'autopsie, sauf de la congestion pulmonaire à gauche.

8 *juin*. — Le n° 191 meurt. Foie normal, congestion pulmonaire.

8 *août*. — Mort du n° 169. Autopsie : cachexie très avancée. Poumons et foie normaux. Rate paraît rapetissée. Diphtérie oculaire. Celle-ci paraît secondaire, car, dans nos expériences, nous l'avons toujours observée chez des poules très amaigries et sur le point de succomber.

III

DES VARICES LYMPHATIQUES DE LA LANGUE

Par MM. ALBERT ROBIN et LEREDDE

I

Les affections des muqueuses buccales sont restées longtemps mal connues ; récemment encore, le terme leucoplasie, par exemple, en comprenait un grand nombre, n'ayant d'autre caractère commun que l'épaississement et la couleur blanchâtre des couches épithéliales, au-dessus de lésions profondes, différentes les unes des autres. Ici, plus encore que dans les lésions de la peau, l'aspect extérieur cache des maladies variées ; il traduit une réaction superficielle, qui peut être commune à plusieurs processus.

Certains caractères des lésions cutanées manquent même à celles des muqueuses et rendent leur diagnostic difficile. Ainsi, les saillies n'ont, en général, ni bords ni forme nets ; la congestion n'est jamais bien apparente, la desquamation ne revêt aucun type précis, parce que l'épithélium altéré est rapidement déblayé. Qu'on nous permette une hypothèse : si la clinique n'avait pas groupé, pour en faire une maladie, les diverses manifestations de la syphilis, s'il n'y avait pas coexistence habituelle, sans doute ignorerions-nous l'identité des papules syphilitiques secondaires et des plaques muqueuses ? Et quelle analogie y a-t-il entre la tuberculose linguale et la tuberculose cutanée ?

En raison de ces difficultés, on ne pourra, croyons-nous, établir la nature des lésions buccales non encore classées

qu'en complétant l'étude clinique par une étude histologique et, s'il est nécessaire, par les méthodes d'observations et d'expérimentation bactériologiques.

II

Le travail présent est consacré à l'étude de deux cas d'une affection buccale dont la description toute récente a été donnée par MM. Tenneson et Darier (*Bulletin de la Société de Dermatologie*, 1893).

OBSERVATION I. — Varices lymphatiques des muqueuses labiale et jugales, chez une malade atteinte d'érysipèle à répétition. Cicatrices d'abcès froids. Tuberculose pulmonaire [1].

R..., 19 ans, entre le 10 avril 1895 à l'hôpital Saint-Louis, service de M. le Dr du Castel [1].

17 *juin* 1895. — A l'âge de 13 ans, la malade a eu un premier érysipèle qui a duré trois semaines, avec de la fièvre et un état général grave. A la suite, la face est restée œdématiée, puis, sans disparaître entièrement, l'enflure a diminué, et le masque est resté dans l'état où on le voit aujourd'hui.

A de nombreuses reprises se sont répétés les érysipèles (la malade évalue leur nombre à 15). Ils sont tout à fait indépendants de la menstruation ; l'an dernier, la malade est restée six mois sans en avoir. Leurs caractères communs sont le début par une angine douloureuse sans exsudat, et de grands frissons, de la fièvre. Quelques heures après, la rougeur débute à la périphérie du menton, la lèvre inférieure se tuméfie, puis les joues, mais jamais le front, le cuir chevelu ni les oreilles n'ont été atteints.

Depuis un an ou deux, les érysipèles sont moins violents, dit la malade, l'infection générale est moindre.

Le dernier est survenu il y a trois semaines dans le service et a été suivi d'un volumineux abcès cervical.

Ces infections répétées ont produit des effets persistants qui sont de deux ordres :

a) La figure de la malade présente le type strumeux parfait. Le nez est large, les joues grosses ; il est facile de se rendre compte du rôle de l'épaississement cutané dans cet aspect, en prenant la peau de la joue entre deux doigts, l'un placé dans la bouche, l'autre à l'extérieur. Les lèvres sont volumineuses. L'épaisseur des téguments, l'apparence

1. Nous tenons à remercier vivement M. le Dr du Castel, qui a fait le diagnostic de l'affection, a présenté la malade à la Société de Dermatologie, et a bien voulu nous laisser pratiquer une biopsie, dont nous rapportons plus bas les résultats.

de la physionomie, varient d'un jour à l'autre, même en l'absence d'érysipèle.

b) La malade présente, depuis son premier érysipèle, dans la bouche, exclusivement sur la région muqueuse des lèvres et des joues, des saillies blanches, qui en quelques jours s'ouvrent et laissent des exulcérations à guérison rapide. En général, leur nombre, leur volume augmentent dans les jours qui précèdent les érysipèles.

Aujourd'hui, 17 *juin*, la bouche est dans un état qui paraît des plus satisfaisants à la malade. Sur la portion muqueuse des lèvres ne se trouve aucune saillie; il n'en existe que sur les joues, dans une zone longitudinale répondant à l'union des maxillaires.

La bouche ouverte, on voit de petites masses formées de vésicules groupées les unes auprès des autres. Le volume des vésicules est uniforme, celui d'une très petite tête d'épingle; elles sont transparentes, à moins qu'à leur surface une couche encore épaisse d'épithélium ne détermine une couleur blanche. Parfois cette couche blanche n'existe qu'à la périphérie, d'où un aspect ombiliqué de la vésicule.

Les amas vésiculaires sont, dans leur ensemble, un peu élevés au-dessus de la muqueuse; à leur base, le doigt perçoit une légère résistance.

Jamais les vésicules ne se pédiculisent. Il a été impossible d'examiner leur contenu, vu leur exiguïté. En dehors des masses cohérentes, on en voit quelques-unes isolées ayant les mêmes caractères que les conglomérées.

La muqueuse sur laquelle se développent ces lésions paraît saine à première vue, elle a sa couleur normale. A un examen plus attentif, on se rend compte qu'elle doit être altérée dans son ensemble. En étirant la muqueuse labiale, on observe quelques régions plus saillantes et des dépressions intermédiaires; puis, de place en place, de petites saillies acuminées représentant, dit la malade, l'état initial des lésions vésiculaires.

Les dents sont en grand nombre cariées, et à droite surtout, plusieurs molaires manquent; au cours des érysipèles, paraît-il, les dents sont ébranlées, et c'est en général à leur suite qu'elles tombent.

Langue normale. Pharynx sain, amygdales non saillantes. Décoloration des muqueuses.

Fait curieux : on ne trouve d'autres ganglions qu'un petit, dur et roulant sous le doigt à la face gauche et externe du maxillaire inférieur.

La santé générale est assez satisfaisante; la malade a cependant peu d'appétit et se plaint de douleurs gastriques au réveil, qu'atténue le premier repos. Constipation habituelle.

Menstruation irrégulière et peu abondante. Leucorrhée.

On trouve au niveau de la clavicule droite une cicatrice irrégulière, à bords frangés. Elle est due à un abcès froid qui s'est développé à l'âge de neuf ans et demi.

A 12 ans, la malade a eu une fluxion de poitrine sur laquelle elle ne peut donner de renseignements. C'est depuis qu'elle tousse toujours et surtout l'hiver, sans expectoration du reste.

A la percussion des sommets, rien d'anormal.

A l'auscultation, on trouve aux deux sommets en arrière un type de respiration saccadée. A gauche, la respiration est nettement diminuée. Vibrations normales en avant, non perceptibles en arrière.

Cœur sain.

Examen histologique. — La biopsie a porté sur une saillie vésiculeuse isolée, de la grosseur d'une tête d'épingle, enlevée d'un coup de ciseaux pour éviter toute pénétration de sang.

Le derme présente des lésions peu accusées, de condensation conjonctive et de prolifération cellulaire. En dehors des cavités sanguines dilatées, on y voit des dilatations tapissées d'un endothélium aplati, sans paroi propre, et contenant des cellules blanches, ayant en général le type des lymphocytes, plus rarement le type polynucléaire. Certaines cavités présentent une substance jaune, jamais on n'y voit de globules rouges. Elles sont plus développées au-dessous d'une cavité principale intra-épidermique, et entourées d'un plus grand nombre de globules blancs, traduisant une réaction inflammatoire en un point limité.

La cavité intra-épidermique, beaucoup plus grosse, n'est séparée de la surface que par quelques couches d'épithélium aplati, mais la profondeur des couches multiples l'isolent du derme. Contrairement à ce qu'ont observé MM. Tenneson et Darier, elle n'est entourée par aucun élément dermique. Il semble que, née dans le corps papillaire, elle se soit invaginée dans l'épiderme et ait été complètement isolée, envahie en quelque sorte. La cavité est remplie de lymphocytes compris dans un réseau de fibrine serrée.

On ne peut colorer de micro-organismes sur les couches. Alors, en piquant une vésicule au moyen d'une pipette très mince, puis en aspirant un peu de bouillon stérilisé qu'on reporte dans un tube de culture, on obtient en deux jours une culture pure de streptocoque. Il est probable que ces streptocoques viennent de la vésicule; s'ils provenaient de la salive, à la surface de la vésicule, d'autres micro-organismes se développeraient dans le bouillon.

Le diagnostic de la maladie avait été fait par M. du Castel en se fondant sur les analogies extrêmes que la malade présentait avec celle de MM. Tenneson et Darier. Ces auteurs ont noté comme nous la scrofulose, sans tuberculose pulmonaire, il est vrai, et un œdème unilatéral de la face. Les lésions consistaient en des vésicules, apparaissant à des intervalles variables, occupant la face muqueuse des lèvres et l'espace intermédiaire, et s'ouvrant spontanément. Enfin, le fait

étiologique majeur est l'existence d'érysipèle à répétition.

Les lésions observées au microscope et qui ont permis à MM. Tenneson et Darier d'établir la nature de l'affection, étaient plus développées que dans notre observation, nous le rappelons pour prouver l'identité. Leur siège initial est le derme dans sa portion sous-papillaire; on y trouve des cavités qui s'étendent dans les papilles, quelquefois subdivisées de manière à former un tissu caverneux. Si par hasard quelques-unes sont entourées de l'épithélium, ce n'est jamais immédiatement, et on peut toujours reconnaître leur véritable origine. Elles ont un endothélium et sont entourées de tissu conjonctif condensé, mais jamais ne présentent de paroi propre. Leur contenu consiste en fibrine et en globules blancs; s'il y a des hématies, elles sont peu abondantes, assez pour qu'on puisse affirmer qu'il ne s'agit en aucun cas de vaisseaux sanguins.

Entre notre observation et celle de MM. Tenneson et Darier, il n'existe que deux différences. Dans notre fait, jamais les cavités ne contiennent de globules rouges, mais nous avons pris, en faisant la biopsie, des précautions pour qu'il n'y eût pas de pénétration du sang, à laquelle MM. Tenneson et Darier attribuent la présence d'hématies au milieu des éléments lymphatiques. Il nous a semblé que la vésicule principale était tout à fait indépendante du derme, et cependant nous n'oserions l'affirmer, puisque nous n'avons pas pratiqué de coupes en série; ce fait s'explique aisément par une évolution de l'épithélium qui peut isoler à un moment donné une cavité lymphatique développée au sommet d'une papille, et ferait comprendre l'ouverture spontanée des vésicules à une certaine période de leur évolution et la guérison facile des exulcérations.

III

Nous avons eu l'occasion de suivre un deuxième malade dont l'affection ne put être reconnue d'emblée; il fallut l'examen microscopique pour établir un diagnostic.

Obs. II. — C..., boulanger, entre le 19 février 1895, à la Pitié, salle Valleix, n° 25, service de M. Albert Robin.

C'est à l'âge de 4 ans que ses parents remarquèrent la grosseur de la langue et la présence à la surface de boutons saillants, se recouvrant d'un enduit blanchâtre en quelques jours. On eut alors les plus grandes difficultés pour alimenter l'enfant, mais au bout de quelques semaines il s'habitua à son infirmité, la langue restant grosse.

De 4 à 6 ans, surviennent plusieurs poussées aiguës et plusieurs traitements, cautérisations, incisions, furent essayés sans résultat.

Vers l'âge de 6 ans, poussée inflammatoire très aiguë ; la mastication, la déglutition devinrent presque impossibles, et en quatre ou cinq mois l'enfant arriva à une cachexie extrême. Le médecin fut obligé d'enlever aux ciseaux des boutons trop volumineux et de cautériser au nitrate d'argent.

Depuis, il se produit deux ou trois fois par an des poussées aiguës au cours desquelles la langue triple de volume. Elles surviennent sans cause appréciable, le malade peut fumer sans les produire. Pendant cinq ou six jours, il y a des douleurs vives, exagérées par la mastication, la déglutition, la parole; l'état général reste bon, puis tout disparaît.

En janvier 1894, légère atteinte de rhumatisme articulaire aigu, avec point de côté droit qui a persisté pendant plusieurs mois.

Du 13 au 14 février 1895, le malade ressentit au milieu de son travail brusquement des douleurs violentes dans la langue, au niveau de l'angle de la mâchoire, dans le cou. En deux heures, dit-il, la langue doubla de volume. Cependant, il continua son travail jusqu'au matin. Tout sommeil à la suite fut impossible. Frissons, céphalalgie intense.

La déglutition était douloureuse, le malade ne pouvait parler.

Salivation abondante, qui persiste depuis.

Le 15, légère amélioration, la langue diminue légèrement de volume.

Le 16, reprise des symptômes; le 19 il n'y a pas d'amélioration et le malade se décide à entrer à l'hôpital.

La langue est recouverte d'un enduit blanchâtre; presque triplée de volume, elle remplit la cavité buccale.

La face supérieure est divisée en deux moitiés par un sillon antéropostérieur excessivement profond et assez large pour recevoir la pulpe du petit doigt. L'exsudat blanc est assez adhérent et recouvre des papilles hypertrophiées.

A la face inférieure, sur les bords, et à l'extrémité extérieure de la face supérieure, on voit de petites tumeurs dont la grosseur varie d'une tête d'épingle à celle d'un grain de millet. Beaucoup se groupent en petites masses et tendent à se pédiculiser. Elle sont molles, dépressibles, ressemblent à de petits kystes, ne laissent pas écouler de liquide quand on les perce.

A la palpation, l'organe donne la sensation d'un corps dur, ligneux, sans nodosités.

Le plancher de la bouche, les gencives, la face interne des lèvres ne présentent rien d'anormal.

Le fond de la gorge est difficile à voir, il paraît légèrement rouge; l'haleine est fétide.

Du côté droit, à l'angle de la mâchoire, on trouve deux petits ganglions durs.

Le malade se plaint de vives douleurs réveillées par la déglutition. Toute mastication est impossible,

Gargarismes à l'eau naphtolée.

22 *février*. — Légère amélioration. Les enduits blanchâtres qui recouvrent la langue ont disparu. L'alimentation est plus facile.

26 *février*. — La langue a repris son volume habituel, mais elle reste hypertrophiée, le sillon de la face supérieure reste marqué, l'organe est rouge, on voit des papilles hypertrophiées; il est dur. On trouve à la pointe et à la face inférieure un très grand nombre de saillies kystiques.

1er *mars*. — Deux petits fragments sont enlevés au moyen de ciseaux sur les bords, au niveau des vésicules. La légère hémorrhagie qui se produit est facilement arrêtée par l'antipyrine.

2 *mars*. — La langue est légèrement accrue. *Toutes les vésicules de l'extrémité de la langue sont remplies de sang.*

3 *mars*. — Enduit blanchâtre, douleurs vives.

4 *mars*. — Disparition des douleurs.

8 *mars*. — Légère poussée, disparue le 11. Le malade sort le 14 mars.

Les lésions microscopiques observées ayant été les mêmes dans les deux fragments, nous confondons leur description dans un même résumé.

Parmi les papilles coupées longitudinalement, un certain nombre présentent des cavités allongées en général dans leur axe. Bien plus souvent, on les trouve en plein tissu épithélial, arrondies ou subdivisées par des cloisons incomplètes.

Papillaires ou intra-épithéliales, les cavités sont en général remplies par une substance transparente, paraissant de nature albumineuse et coagulée par le sublimé. Parfois, sur les bords de la masse produite par la rétraction de cette substance, se voient des amas de cellules, petites, presque remplies par un noyau arrondi que colorent en bloc l'hématéine ou la thionine; — elles ont tous les caractères des lymphocytes. En général, il n'y a pas dans les cavités un seul globule rouge.

Les cavités situées dans les papilles sont entourées de tissu conjonctif dense, riche en cellules fixes. Les capillaires sanguins y sont un peu distendus et remplis d'hématies.

Des cavités intra-épithéliales, aucune n'est en rapport immédiat avec le tissu épithélial. Toutes en sont séparées par du tissu conjonctif *où quelquefois on distingue des capillaires sanguins aplatis.* — Toutes les cavités ont donc les papilles pour origine.

Toutes ont une paroi mince formée d'une simple membrane tapissée d'endothélium.

L'absence complète de globules rouges là même où un coagulum aurait retenu les hématies, l'existence d'amas formés uniquement de cellules lymphatiques, la présence d'une paroi endothéliale non altérée, permettent de reconnaître la nature des cavités. Comme dans le cas précédent, il s'agit des varices lymphatiques décrites par MM. Tenneson et Darier.

Nous attirons l'attention sur ce fait qu'à la suite d'une incision superficielle n'ayant intéressé que deux ou trois vésicules, toutes celles de la pointe de la langue se remplirent de sang. Il existe donc entre toutes les cavités des voies de circulation qui les réunissent : dans l'espèce, ce sont les voies lymphatiques.

IV

Certaines différences distinguent nos deux observations, mais elles tiennent avant tout au siège différent des lésions dans les deux cas. Le fait commun essentiel est le développement des varices lymphatiques à la suite d'inflammations de la muqueuse et de plaies profondes. Dans le premier cas, il s'agit d'érysipèle ; dans le deuxième, la nature de l'infection, certaine si on se reporte à la description clinique, reste inconnue. Mais de toutes les hypothèses qui peuvent être faites, celle d'infection streptococcique paraît la plus probable. Aucun agent que le streptocoque n'envahit avec une telle prédilection les voies lymphatiques ; c'est un parasite habituel de la bouche.

L'interprétation complète de la maladie est-elle bien difficile à donner? Ne peut-on admettre l'oblitération des gros troncs lymphatiques afférents, d'où la gêne de circulation? De temps en temps, sous l'influence d'une petite poussée infectieuse, l'oblitération devient plus complète, la lymphe s'arrête et distend des cavités déjà formées. Le mécanisme des lésions est ainsi des plus simples. On sera forcé sans doute de se contenter de ces hypothèses si probables jusqu'au jour où une autopsie permettra de pratiquer un examen beaucoup plus complet, portant sur les parties profondes des tissus.

L'affection est sans doute beaucoup moins rare qu'il ne

paraît. Beaucoup de personnes présentent à la face muqueuse des lèvres de petites saillies passagères. En général, on pense qu'il s'agit de glandules hypertrophiées, mais la preuve n'en est pas donnée et certains faits du genre des nôtres ont dû ainsi être méconnus.

MM. Tenneson et Darier ont observé chez leur malade l'aspect strumeux de la figure. Nous-même l'avons noté dans notre premier cas. Cet aspect se présente en général chez des jeunes gens qui offrent des ganglions cervicaux hypertrophiés, souvent tuberculeux. Dans notre première observation de varices lymphatiques comme dans celle de MM. Tenneson et Darier, on ne relève pas l'existence de cette hypertrophie ganglionnaire, mais on peut invoquer la gêne de circulation lymphatique, l'œdème qu'elle produit nécessairement.

Il nous paraîtrait assez logique de rattacher, dans bien des cas, l'apparence scrofuleuse de la face à un œdème lymphatique, lié en général à l'oblitération des réseaux ganglionnaires, parfois à celle des vaisseaux lymphatiques eux-mêmes. De fait, chez les scrofuleux, l'épaississement des tissus est constant; — s'il n'y a pas chez eux œdème au sens clinique du mot, on peut admettre l'œdème au sens histologique, c'est-à-dire l'issue en dehors des vaisseaux du sérum soit sanguin, soit lymphatique.

IV

RECHERCHES DE QUELQUES ÉLÉMENTS UROLOGIQUES
DANS UN
CAS PARTICULIER D'OSTÉO-ARTHROPATHIE HYPERTROPHIANTE
INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Par MM. G. GUÉRIN et G. ÉTIENNE
Agrégés à la Faculté de médecine de Nancy.

Le nommé Col..., Auguste, âgé de 63 ans, manœuvre de culture, entre à la clinique de M. le professeur Spillmann, le 18 juillet 1895.

Dans ses antécédents personnels ou pathologiques, nous ne trouvons aucun point intéressant à retenir.

Depuis 7 ou 8 ans, le malade a remarqué que ses ongles devenaient rugueux, striés, irréguliers.

Il y a trois ans, il éprouva dans la région lombaire des douleurs assez intenses, à la suite desquelles la colonne vertébrale se serait voûtée.

Dans le courant de l'année dernière, il s'aperçut que chaque soir, après la marche, il ressentait dans l'articulation tibio-tarsienne droite une gêne pénible, disparaissant par le repos assez rapidement pour lui permettre de reprendre son travail le lendemain matin. Au mois d'avril dernier, la même douleur apparut dans le pied gauche.

ÉTAT ACTUEL. — *Thorax.* — Le malade étant debout, on constate l'existence d'une cyphose dorso-lombaire très acccentuée, accompagnée d'une légère déviation en scoliose à convexité droite, s'étendant de la troisième à la neuvième dorsale, et avec flèche maxima de 3cm,5 ; puis, courbure de compensation qui déjette en avant la face antérieure du thorax et détermine au niveau du tiers inférieur du

sternum et des premières fausses côtes une concavité très marquée avec plissement de l'abdomen.

Les crêtes iliaques sont augmentées manifestement de volume, surtout en arrière où l'on remarque au palper une saillie très sensible de 2 à 3 centimètres de largeur.

Mais ce qui frappe bien plus encore que les déviations du rachis, ce sont les déformations des extrémités inférieures des membres, extrêmement épaissies au niveau des épiphyses.

Membres supérieurs. — *A gauche*, l'épaule, le bras, la partie supérieure de l'avant-bras ne sont pas modifiés ; au contraire, l'extrémité épiphysaire inférieure de l'avant-bras est énorme ; les différents segments de la main sont très élargis, les articulations phalangiennes sont grosses, les doigts sont cylindriques, et la main, elle-même, en totalité, est déjetée vers le bord cubital, les deux dernières phalanges des doigts étant fléchies à angle droit sur la première, présentant ainsi nettement deux des caractéristiques du rhumatisme déformant.

A la main, l'augmentation des déviations porte sur toute la largeur.

La peau est rugueuse, mais non infiltrée ; les ongles sont durs, striés dans le sens longitudinal, vallonnés dans le sens de la largeur, un peu recourbés vers leurs extrémités. — A la face palmaire, les sillons sont très marqués.

A droite, l'aspect général du membre supérieur est le même qu'à gauche, les déformations étant cependant un peu moins marquées.

	Gauche	Droit
Bras. Circonférence à la partie moyenne. . . .	23^{cm}	23^{cm}
Avant-bras — — —	22,5	20
— — — supérieure . . .	25	25
— — au niveau des épiphyses inférieures.	20	19
— Largeur maxima — — .	8,5	8,3
Métacarpe — niveau de la racine du pouce. .	13,5	12
— Circonférence — — . .	27	22
Pouce — à la 1re phalange.	8,5	9
— — à la 1re articulation.	9,75	
Petit doigt — —	8	8
— — 2e —	9	8 1/2

Membres inférieurs. — Ici, comme aux membres supérieurs, pas de déformations notables à la portion supérieure ; par contre, la jambe est énorme au niveau de l'articulation tibio-tarsienne, surtout de l'épiphyse tibiale.

Au pied gauche, énorme hypertrophie des os du tarse, portant surtout sur le côté interne, et déjetant le pied du côté externe.

Pieds plats.

	Gauche	Droite
Cuisse. Circonférence à la partie moyenne. . . .	36	36
Jambe — — — . . .	26,5	27
— — — supérieure. . .	29	30
Articulation tibio-tarsienne, circonférence. . . .	30	29
Articulation tibio-tarsienne. Circonférence des cordonniers.	34	35
— Largeur de l'articulation métatarso-phalange au niveau de la racine du gros orteil. . . .	24	24
— du tarse.	26	26
— Circonférence du gros orteil. . .	8,5	9

Tête. — Les branches du maxillaire sont notablement allongées, peu écartées. Le nez est long et a été déformé par une chute ancienne.

Rien de spécial à signaler dans l'étude des appareils *respiratoires*, circulatoires et digestifs.

Système nerveux. — Il n'existe aucun trouble des sensibilités ; la motilité est conservée, cependant la force à la pression est diminuée dans les deux mains.

Les réflexes rotuliens sont abolis ; pas de phénomènes du pied.

Pas de modifications du côté des organes des sens, sauf diminution de l'acuité auditive à droite.

Corps thyroïde normal.

Le malade a quitté la clinique le 26 décembre 1895 ; il a donc été suivi pendant six mois. Pendant ce temps, aucune modification apparente ne s'est produite dans son état.

Le lendemain de son entrée, le 19 juillet, les urines recueillies ont été analysées, principalement au point de vue de leur teneur en chaux, magnésie, urée et acide phosphorique. Le tableau suivant résume ce travail :

1895.	ÉMISSION.	CHAUX.	MAGNÉSIE.	URÉE.	ACIDE phosphorique.	MOYENNES. Chaux.	Magnésie.	Urée.	Acide phosphorique.
19 juil..	850	0.306	0.150	12.32	1.27				
23 —.	2000	0.460	0.224	23.00	1.84				
24 —.	2400	0.441	0.127	32.64	2.37				
25 —.	1200	0.240	0.093	18.40	1.36				
26 —.	1800	0.288	0.110	22.95	1.62	0.328	0.140	20.831	1.737
27 —.	1200	0.249	0.107	21.60	1.30				
28 —.	1300	0.322	0.166	29.25	2.23				
29 —.	1700	0.408	0.176	29.75	2.09				
9 nov..	1200	0.242	0.113	18.40	1.56				
18 —.	1350	0.083	0.037	19.57	1.48				
26 —.	2050	0.138	0.185	24.08	1.88				
29 —.	1050	0.066	0.106	16.27	1.45				
9 déc..	1300	0.092	0.104	11.70	0.80				
11 —.	2000	0.165	0.103	21.50	1.46				
12 —.	1900	0.180	0.178	23.75	1.55				
13 —.	1400	0.104	0.108	18.20	1.07				
14 —.	1750	0.144	0.163	21.00	1.47				
16 —.	1850	0.042	0.020	20.35	1.42	0.094	0.123	19.65	1.48
17 —.	1050	0.063	0.124	29.92	1.19				
18 —.	1450	0.081	0.162	22.83	1.97				
19 —.	1250	0.063	0.101	19.37	1.74				
20 —.	1250	0.103	0.158	21.25	1.96				
21 —.	1700	0.099	0.141	21.67	1.82				
23 —.	1100	0.051	0.106	11.27	0.99				
24 —.	700	0.055	0.123	13.12	1.21				
26 —.	1350	0.079	0.174	18.22	1.71				

Les quantités moyennes de chaux et de magnésie éliminées à l'état normal par un homme adulte au repos, prenant une nourriture mixte, étant par vingt-quatre heures de 0,144 pour la chaux et de 0,128 pour la magnésie [1], on est frappé de l'énorme quantité de chaux excrétée quotidiennement par notre malade, dans les quatre premiers mois de son séjour à l'hôpital.

A partir du 18 novembre, jusqu'au jour de son départ, le 26 décembre, cette excrétion de la chaux a considérable-

1. Voir M. H. Thorion, thèse de la Faculté de Médecine de Nancy, 21 avril 1893.

ment diminué et se montre bien inférieure à la moyenne normale.

Quant à la magnésie, la quantité éliminée, pendant tout ce laps de temps, n'a pas subi d'oscillation notable.

Il est à remarquer, d'autre part, que la quantité d'acide phosphorique urinaire a toujours été relativement faible et n'a pas atteint le dixième de la quantité d'urée, qui est considérée comme le rapport minimum.

Cette hypophosphaturie montre bien que la décalcification du système osseux qui a dû se produire chez notre malade, pendant la première période de son hospitalisation, ne s'est effectuée qu'aux dépens du carbonate calcaire.

Il semble résulter, en définitive, de l'examen de tous ces chiffres que dans l'ostéo-arthropathie hypertrophiante telle que nous l'avons observée, le système osseux, durant la période initiale, se décalcifie partiellement ; ce qui expliquerait ses déformations.

Quant aux gonflements articulaires ils paraissent dus à une osséification secondaire bientôt suivie d'un processus de calcification nécessitant l'utilisation de la chaux organique, qui n'est plus alors excrétée qu'en minime proportion.

Au point de vue clinique, l'intérêt de cette observation réside dans ce fait que, à côté de déformations des mains caractéristiques du rhumatisme déformant chronique, nous trouvons des lésions des extrémités osseuses caractéristiques de l'ostéo-arthropathie hypertrophiante, et aussi les déviations du rachis habituelles dans l'acromégalie. C'est donc une forme de passage entre les arthropathies rhumatismales anciennes et les nouvelles ostéo-arthropathies systématisées de P. Marie.

V

MENSURATION DE LA TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE ET DE LA TOXICITÉ VRAIE DE L'ALCOOL MÉTHYLIQUE

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE ET DE L'INTOXICATION CHRONIQUE PAR L'ALCOOL MÉTHYLIQUE

PAR MM.

A. JOFFROY et **SERVEAUX**

Professeur de la Clinique des maladies mentales. Chef de laboratoire à l'Asile Sainte-Anne.

Dans un mémoire précédent nous avons étudié le furfurol dont l'équivalent de toxicité expérimentale est très faible (0,24-0,20) et dont, par conséquent, la toxicité est très grande ; dans ce mémoire nous allons étudier l'alcool méthylique dont l'équivalent de toxicité expérimentale est très élevé (13-27) et dont la toxicité semblerait devoir être très faible. L'exposé de nos expériences montrera, d'une part, que pour l'alcool méthylique le coefficient de toxicité vraie est de beaucoup moins élevé que celui de la toxicité expérimentale, et, d'autre part, que l'intoxication chronique par l'alcool méthylique donne lieu très rapidement à des accidents extrêmement graves. Cela prouve que la détermination du coefficient de toxicité expérimentale ne donne que des indications très sommaires, et même que la détermination du coefficient de toxicité vraie ne permet de prévoir qu'imparfaitement la gravité plus ou moins grande de l'intoxication chronique.

Ces remarques suffiraient pour justifier l'étude séparée

que nous avons entreprise de chaque alcool, ou de chacune des impuretés de l'alcool.

ORIGINE ET PROPRIÉTÉS DE L'ALCOOL MÉTHYLIQUE

L'alcool méthylique CH^4O ou esprit de bois est le premier terme de la série des alcools saturés mono-atomiques. C'est l'homologue inférieur de l'alcool de vin dont il se rapproche d'ailleurs beaucoup par ses propriétés.

L'alcool méthylique est un liquide incolore, de densité 0,814, il bout à 66°,5. Quand il est pur il a une saveur et une odeur spiritueuse franche. L'esprit de bois brut a, au contraire, une odeur désagréable caractéristique et contient différentes impuretés, entre autres de l'acétone.

On n'a pas signalé l'alcool méthylique dans les impuretés des eaux-de-vie ordinaires. Ce n'est pas, en effet, un alcool de fermentation, et c'est par la distillation sèche du bois ou des résidus d'évaporation des vinasses de betterave qu'on l'obtient.

L'alcool méthylique n'est donc pas une impureté des eaux-de-vie, c'est un alcool bien distinct, par ses origines, par ses propriétés et par ses applications. Jusque dans ces derniers temps son mauvais goût avait empêché de l'utiliser comme boisson alcoolique, mais il n'en est plus de même aujourd'hui : dans certaines contrées, dans les Iles Britanniques, par exemple et en particulier dans l'Irlande, on boit de l'alcool méthylique parce qu'il coûte moins cher que l'alcool ordinaire. En France même, les industriels ont une grande tendance à remplacer l'alcool éthylique par l'alcool méthylique et peut-être ne le font-ils pas seulement pour les produits industriels. On peut se procurer dans le commerce de l'alcool méthylique assez pur pour avoir une odeur spiritueuse franche ; on y trouve plus communément l'esprit de bois brut ou mal rectifié, à odeur désagréable, mais on peut en masquer le mauvais goût avec des substances aromatiques fortes, avec l'essence d'absinthe, par exemple, et alors l'odeur spéciale de l'esprit de bois disparaît à ce point qu'on peut le boire sans répugnance, ainsi que nous nous en sommes assurés.

MESURE DE LA TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

I. — ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL DE L'ALCOOL MÉTHYLIQUE POUR LE CHIEN

Suivant la méthode que nous avons exposée ici même, nous avons injecté à des chiens de l'alcool méthylique dilué et additionné de macération de têtes de sangsues. Le degré de dilution qui nous a paru donner les meilleurs résultats et que nous avons employé presque constamment a été 17 p. 100. Les injections étaient faites, bien entendu, avec le vase de Mariotte et avec toutes les précautions habituelles de température, vitesse, etc. Nous ne voulons pas revenir sur toutes ces conditions.

Le tableau suivant résume les mensurations que nous avons effectuées sur le chien.

TABLEAU I

Toxicité expérimentale. — Chiens.

	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896	POIDS de L'ANIMAL	DURÉE de L'EXPÉRIENCE en minutes	ALCOOL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ
		kilos			
A.	17 mars.	4.922	17	0.764	13.00
B.	18 mars.	6.728	33	0.413	13.64
C.	16 mars.	9.820	46	0.357	16.44
D.	22 mars.	12.195	60	0.320	18.62

On voit que l'équivalent toxique expérimental varie de 13 à 18,62 et que, par conséquent, il est beaucoup plus élevé que l'équivalent toxique expérimental de l'alcool éthylique.

Nous ferons remarquer qu'il n'est pas question dans ces expériences des matières évacuées et nous pouvons ajouter dès maintenant, afin de n'y plus revenir, qu'il en sera de même pour toutes nos expériences sur l'alcool méthylique,

parce que dans aucune des mensurations de toxicité expérimentale que nous avons faites il n'y a eu émission d'urine, pas plus, du reste, que pendant les injections ayant pour but la mesure de la toxicité vraie.

C'est là un premier fait sur lequel nous aurons à revenir dans la symptomatologie.

Nous avons mesuré les quantités injectées comme nous l'avons indiqué, en pesant l'animal avant et après l'injection: ici cette méthode se trouve très simplifiée, puisqu'il n'y a pas de liquide évacué.

Les nombres trouvés variant entre 13 et 19 peuvent paraître un peu éloignés, mais ils varient avec les soins qu'on prodigue à l'animal pendant l'injection.

Quand on injecte simplement le liquide sans s'occuper de l'animal et en se bornant à noter les accidents qui apparaissent, on trouve comme dans les deux chiens A et B 13-13,64, c'est-à-dire des nombres variant entre 13 et 14. Mais comme l'animal meurt par arrêt de la respiration et que cet arrêt précède souvent d'assez longtemps l'arrêt du cœur, on peut faire reparaître les mouvements respiratoires par des tractions rythmées de la langue, et continuer ensuite l'injection. C'est en usant de ce procédé qu'on arrive à injecter 16,44 et 18,62 d'alcool méthylique (chiens C et D avant la mort définitive.

Nous n'avons pas multiplié les mensurations de toxicité expérimentale parce que, à notre sens, cette mesure n'a pas une très grande importance.

II. — ÉQUIVALENT TOXIQUE EXPÉRIMENTAL DE L'ALCOOL MÉTHYLIQUE POUR LE LAPIN

En répétant sur le lapin les expériences précédentes nous avons obtenu les résultats exprimés par le tableau suivant :

TABLEAU II

Toxicité expérimentale. — Lapins.

	DATE de L'EXPÉRIENCE	POIDS de L'ANIMAL	DURÉE de L'EXPÉRIENCE en minutes	ALCOOL INJECTÉ par minute et par kilogr.	TOXICITÉ
		kilos			
A.	28 janv. 1896	1.968	35	0.464	16.26
B.	28 janv. 1896	1.890	58	0.286	16.61
C.	15 juillet 1895	2.226	33	0.510	16.84
D.	16 juillet 1895	1.841	34	0.598	20.36
E.	29 janv. 1896	1.773	56	0.375	21.01
F.	17 juillet 1895	1.832	40	0.593	23.75
G.	25 juillet 1895	1.894	53	0.482	25.55
H.	16 juillet 1895	1.723	42	0.637	26.75

Il résulte de ces expériences que l'équivalent toxique expérimental varie pour le lapin de 16,26 à 26,75.

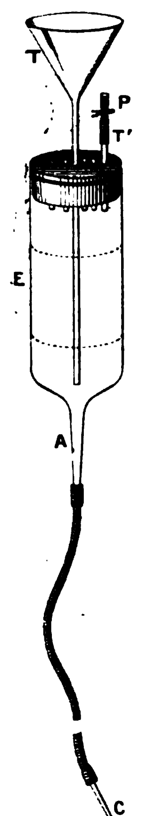
Nous ne voulons retenir de ces mensurations que trois points : 1° l'équivalent toxique expérimental de l'alcool méthylique est toujours plus élevé pour le lapin que pour le chien; 2° il n'y a pas d'excrétion pendant l'expérience; 3° les accidents qui provoquent la mort, arrêt de la respiration, sont plus tardifs chez le lapin que chez le chien, mais ils sont en même temps plus graves et tandis que chez le chien la traction rythmée de la langue peut faire revenir l'animal à la vie, il n'en est pas de même chez le lapin.

Chez ce dernier animal, nous avons constaté que comme chez le chien l'arrêt de la respiration précédait l'arrêt du cœur, mais jamais dans nos expériences, l'essai des tractions rythmées de la langue ne nous a donné de résultat favorable; l'arrêt de la respiration a toujours été définitif. Nous ne voulons pas insister davantage sur la mesure de la toxicité expérimentale, cette mesure n'étant intéressante que parce que la plupart des toxicités que les différents auteurs ont évaluées jusqu'ici sont des toxicités expérimentales; mais cette mesure, au moins

dans la plupart des cas, est tout à fait illusoire, et la recherche de la toxicité vraie nous renseigne bien plus exactement sur l'action exercée sur l'organisme par les substances que l'on étudie.

MESURE DE LA TOXICITÉ VRAIE

Pour mesurer la toxicité vraie nous avons injecté de l'alcool méthylique à des chiens et à des lapins, soit dans les veines, soit dans les muscles. Dans les injections musculaires, nous nous sommes servis d'une seringue de Roux, et pour les injections dans les veines nous avons pris notre vase de Mariotte, mais modifié de façon à injecter à l'animal une quantité de substance toxique déterminée d'avance.



Décrivons ici ce vase de Mariotte ainsi que la façon dont nous faisons l'injection.

Notre flacon de Mariotte se compose d'une éprouvette à pied à extrémité supérieure effilée et dont le pied a été coupé. On la suspend la pointe en bas, à une poulie, de façon à pouvoir modifier son niveau et l'amener à la hauteur convenable pour l'injection.

On ferme l'éprouvette par un bouchon de caoutchouc dans lequel passent deux tubes : un tube à entonnoir T par lequel on verse dans l'éprouvette le liquide à injecter. Ce tube vient presque au fond de l'éprouvette et c'est également par lui que l'air entrera pendant l'injection pour assurer l'égalité de pression.

Le second tube T', qui est très court, se continue à sa partie supérieure par un tube de caoutchouc qu'on ferme à volonté en l'écrasant entre les mors d'une pince à pression continue P. En retirant la pince P, ce tube assure la communication de l'intérieur du flacon avec l'air extérieur. Aussi, quand on veut remplir l'éprouvette, convient-il d'enlever la pince P,

ce qui permet au liquide qu'on verse dans l'entonnoir T de pénétrer très rapidement dans l'éprouvette.

On fixe sur la partie inférieure et effilée de l'éprouvette un tube de caoutchouc, de longueur convenable, à l'extrémité duquel est la canule à injection C; enfin, on trace un trait A sur cette partie effilée et on mesure le volume du tube du point A à la canule. Nous supposerons, pour fixer les idées, qu'on ait trouvé 20 cc.

Pour faire une injection on commence par amener l'appareil, en le remplissant d'eau chaude, à une température supérieure à celle de l'animal, soit 45° par exemple (car il se refroidit toujours au contact de l'air), puis on le vide et on remplace l'eau chaude par le liquide à injecter porté à la température de l'animal. Pour remplir l'éprouvette, il suffit d'ouvrir le tube T' en enlevant la pince P et de verser le liquide d'injection dans le tube T.

Il faut avoir bien soin de ne pas laisser d'air dans le tube de caoutchouc; pour cela on laisse couler une certaine partie du liquide à injecter pendant qu'on élève et que l'on abaisse successivement le vase de Mariotte; et on recueille avec soin la totalité de ce liquide.

Quand on s'est bien assuré qu'il n'y a plus d'air dans le tube de caoutchouc, on comprime celui-ci près de la canule, entre le pouce et l'index de la main droite, et on introduit la canule dans la veine qu'on a choisie pour l'injection.

Il suffit dès lors de laisser l'injection se faire d'elle-même, à la pression qui convient à l'expérience. Si la quantité à injecter est assez grande, on ne met d'abord qu'une partie du liquide à injecter dans l'éprouvette et de temps en temps on remplit le vase de Mariotte en ouvrant la pince P et en versant dans l'entonnoir le liquide qu'on ramène toujours à la température de l'animal.

Malgré la simplicité de cet appareil, on ne peut avoir que de légères variations de température, sans importance pratique et n'ayant aucune influence sur les mensurations.

Pour être certain d'introduire dans la veine toute la quantité de liquide que l'on veut injecter, on prépare en outre une certaine quantité d'eau salée à 8 p. 1 000.

Si le volume contenu de A à C est de 20 cc., on prendra par exemple 40 cc. d'eau salée à la température de l'animal.

Puis, quand l'injection est presque terminée, et que le liquide arrive en A on verse cette eau salée dans l'éprouvette. L'eau salée chasse l'injection devant elle sans qu'il puisse y avoir mélange, à cause du faible diamètre du tube de caoutchouc. D'ailleurs on ne cesse l'injection que quand le niveau de l'eau salée arrive lui-même en A et comme de cette façon on a injecté, en plus du liquide que l'on étudie, 20 cc. d'eau salée, s'il y a eu mélange sur quelques centimètres, on est certain d'avoir injecté d'une façon *absolument rigoureuse* toute la quantité de liquide qu'on avait préparée.

Nous avons pu vérifier, à l'aide de ce procédé, que notre méthode des pesées était très suffisamment exacte, car la comparaison de ces deux méthodes donne au plus deux ou trois grammes d'écart pour des injections de 100 à 300 grammes.

III. — ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DE L'ALCOOL MÉTHYLIQUE POUR LE CHIEN

En injectant ainsi à des chiens des alcools méthyliques de provenances différentes au moyen du vase de Mariotte et par le procédé que nous venons de décrire, nous avons obtenu les résultats suivants (voir tableau III, p. 481).

Les alcools méthyliques qui nous ont servi pour ces expériences proviennent de trois sources; les deux alcools marqués P et R sont des alcools commerciaux réputés purs; l'alcool A est un alcool méthylique chimiquement pur que M. André a eu l'obligeance de préparer à notre intention. (Dans les tableaux suivants les mêmes notations correspondent à ces mêmes alcools.)

On voit d'après le tableau III que si on injecte plus de $9^{cc},10$ d'alcool méthylique par kilogramme de chien, la mort survient fatalement. Au-dessous de cette quantité, au contraire, il peut y avoir survie (chiens G, E et A); l'équivalent toxique de l'alcool méthylique pour le chien est donc voisin de 9.

TABLEAU III

Toxicité vraie (Injections au vase de Mariotte). — **Chiens.**

	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896	POIDS du CHIEN	QUANTITÉ D'ALCOOL MÉTHYLIQUE injectée par kil^r d'animal	ORIGINE de L'ALCOOL MÉTHYLIQUE	RÉSULTAT
		kilos			
A.	14 mai.	13.550	8.30	P.	*survie.*
B.	25 mars.	6.610	4.47	R.	mort en 52 h.
C.	12 mai.	8.520	8.50	P.	mort en 15 h.
D.	1er mai.	9.585	8.63	B.	mort en 30 h.
E.	24 mars.	6.540	9.00	R.	*survie.*
F.	16 avril.	15.465	9.05	R.	mort en 42 h.
G.	17 avril.	8.362	9.08	R.	*survie.*
H.	27 avril.	11.580	9.10	A.	mort en 65 h.
I.	20 mars.	4.313	9.14	A.	mort en 54 h.
J.	22 avril.	9.570	9.14	A.	mort en 15 h.
K.	8 mai.	8.940	9.30	P.	mort en 29 h.
L.	18 mars.	9.945	10.00	R.	mort en 60 h.
M.	19 mars.	6.305	11.10	R.	mort en 50 h.
N.	13 mars.	6.194	11.30	A.	mort en 18 h.
O.	10 mars.	17.830	15.20	P.	mort en 3 h.

Les injections intra-musculaires donnent des résultats assez proches, quoique cependant un peu inférieurs :

TABLEAU IV

Toxicité vraie (Injections intra-musculaires). — **Chiens.**

	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896	POIDS du CHIEN	QUANTITÉ D'ALCOOL MÉTHYLIQUE injectée par kil^r d'animal	ORIGINE de L'ALCOOL MÉTHYLIQUE	RÉSULTAT
		kilos			
A.	23 mars.	4.471	7.80	R.	*survie.*
B.	18 mai.	7.460	8.20	R.	*survie.*
C.	13 avril.	5.328	8.20	P.	*survie.*
D.	15 mai.	4.820	8.30	P.	mort en 54 h.
E.	29 avril.	6.015	8.50	A.	*survie.*
F.	30 avril.	14.990	8.80	A.	*survie.* (mort après 10 j. par suite de complications : phlegmon de la cuisse).
G.	24 mars.	8.040	9.00	R.	mort en 27 h.
H.	20 avril.	5.795	9.00	R.	mort en 18 h.
I.	13 avril.	5.654	9.50	R.	mort en 23 h.
J.	20 avril.	10.320	9.50	R.	mort en 40 h.

L'équivalent toxique vrai est ici voisin de 8,80.

IV. — ÉQUIVALENT TOXIQUE VRAI DE L'ALCOOL MÉTHYLIQUE POUR LE LAPIN

Les expériences faites sur les lapins nous ont donné pour les injections intra-veineuses et intra-musculaires les résultats suivants :

TABLEAU V

Toxicité vraie (Injections au vase de Mariotte). — **Lapins.**

	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896	POIDS du LAPIN	QUANTITÉ D'ALCOOL MÉTHYLIQUE injectée par kilgr d'animal	ORIGINE de L'ALCOOL MÉTHYLIQUE	RÉSULTAT
		kilos			
A.	17 avril.	2.253	10.30	R.	mort en 110 h.
B.	5 mars.	2.317	10.35	A.	*survie.*
C.	15 avril.	2.672	10.47	R.	mort en 40 h.
D.	23 avril.	1.881	10.70	A.	mort en 15 h.
E.	11 mars.	2.329	10.73	P.	*survie.*
F.	23 avril.	1.800	10.80	A.	*survie.*
G.	28 avril.	2.140	10.88	A.	*survie.*
H.	12 mars.	2.040	10.98	A.	mort en 50 h.
I.	9 mars.	2.200	11.00	A.	mort en 72 h.
J.	3 mars.	3.189	13.16	A.	mort en 20 h.
K.	2 février.	3.146	13.62	A.	mort en 36 h.
L.	30 janvier.	3.386	14.13	A.	mort en 14 h.

TABLEAU VI

Toxicité vraie (Injections intra-musculaires). — **Lapins.**

	DATE de L'EXPÉRIENCE 1896	POIDS du LAPIN	QUANTITÉ D'ALCOOL MÉTHYLIQUE injectée par kilgr d'animal	ORIGINE de L'ALCOOL MÉTHYLIQUE	RÉSULTAT
		kilos			
A.	21 avril.	2.392	9.50	A.	mort en 90 h.
B.	14 avril.	2.227	10.00	R.	mort en 100 h.
C.	7 mai.	2.480	10.08	A.	*survie.*
D.	7 mai.	1.912	10.20	P.	mort en 90 h.
E.	6 mai.	2.507	10.30	P.	mort en 192 h. (avec complicat.).
F.	15 avril.	1.930	10.36	R.	mort en 102 h.
G.	9 mars.	2.049	10.41	A.	*survie.*
H.	26 avril.	1.811	10.50	A.	*survie.*
I.	16 mars.	2.700	10.52	R.	mort en 90 h.
J.	8 mars.	1.977	10.62	R.	mort en 136 h.
K.	8 mars.	2.007	10.96	A.	mort en 22 h.
L.	8 mars.	2.170	11.62	A.	mort en 40 h.
M.	4 mars.	2.218	13.21	A.	mort en 27 h.

De ces deux tableaux on déduit pour la valeur de l'équivalent toxique vrai 10,90 pour les injections intra-veineuses et 10,50 pour les injections intra-musculaires.

La comparaison des nombres trouvés dans ces mensurations montre que : 1° *le lapin résiste mieux à l'alcool méthylique que le chien;* 2° *chez le lapin et chez le chien l'alcool méthylique, lorsqu'on l'injecte dans les muscles, est un peu plus toxique que lorsqu'on l'injecte dans les veines.*

Nous rappellerons ici que pour le furfurol nous sommes arrivés à des conclusions opposées, à savoir : 1° que le chien résiste plus au furfurol que le lapin, puisque, en chiffres ronds, avec une dose de furfurol capable de tuer deux kilogrammes de lapin, on ne peut tuer qu'un kilogramme et demi de chien; 2° que les chiens et les lapins peuvent survivre quand on leur injecte dans les muscles des quantités de furfurol bien plus grandes que celles qui sont mortelles quand on les injecte dans les veines. L'explication de ces faits viendra ultérieurement.

SYMPTOMES DE L'INTOXICATION AIGUE PAR L'ALCOOL MÉTHYLIQUE.

Nous allons d'abord résumer quelques-unes de nos expériences, puis nous décrirons à propos de chaque appareil en particulier les phénomènes pathologiques constatés chez les nombreux animaux que nous avons injectés.

Nous nous bornerons ici à décrire une expérience tirée de chacun des tableaux qui les résument.

Chien C (Tableau I). 16 mars 1896.

On injecte à l'aide du vase de Mariotte dans la veine saphène interne d'un chien vigoureux et en bonne santé, pesant 9k,820, une solution d'alcool méthylique commercial réputé pur à 17 p. 100; cette solution est additionnée de 8 têtes de sangsues et de 8 grammes de chlorure de sodium pour un litre.

L'injection est faite avec une vitesse moyenne de 0,357 d'alcool méthylique par minute et par kilogramme.

Avant l'expérience la température rectale est de 38°,5.

A la 10ᵉ minute le chien commence à baver et la respiration devient sonore.

A la 20ᵉ minute, on note des petites contractions rythmées de la mâchoire et du tremblement fibrillaire de la langue.

Ces convulsions disparaissent à la 25ᵉ minute et les membres se raidissent. La respiration qui était à 24 par minute est tombée à 14. Bien qu'on ait détaché une patte du chien, il n'y a plus du tout de convulsions. — Le réflexe cornéen est disparu.

A la 31ᵉ minute R = 8 et P = 48; les battements du cœur sont devenus extrêmement irréguliers.

A la 36ᵉ minute la respiration s'arrête, le cœur continue à battre lentement et irrégulièrement. On fait la respiration artificielle et les tractions rythmées de la langue, et les battements du cœur redeviennent réguliers mais sont un peu sourds, puis à la 39ᵉ minute la respiration reparaît lente et pénible.

On continue l'injection qu'on avait suspendue au moment de l'arrêt de la respiration, mais à la 41ᵉ minute la respiration s'arrête de nouveau et le cœur cesse de battre.

On reprend la respiration artificielle sans résultat; et on note à ce moment quelques petites convulsions dans les extrémités antérieures.

La température au moment de la mort est de 36°,3; elle a donc baissé de 2°,2 en 46 minutes.

A l'autopsie on constate qu'il n'y a pas eu de coagulation ni dans le cœur, ni dans les gros vaisseaux. Le poumon est sain mais un peu congestionné, le foie est également un peu congestionné et les reins ont une congestion énorme.

Dans cette expérience le chien a reçu 950 cc. de solution d'alcool méthylique par kilogramme.

Lapin B (Tableau II). 28 janvier 1896.

On injecte avec le vase de Mariotte, dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin de 1ᵏ,890, une solution d'alcool méthylique chimiquement pur, préparé par M. André. Cette solution qui titre 20 p. 100 est additionnée de 8 têtes de sangsues et de 8 grammes de sel pour un litre.

L'injection est faite avec une vitesse moyenne de 0ᵍʳ,286 d'alcool méthylique par minute et par kilogramme.

Avant l'expérience on note TR = 39°, 2; R = 38. Dix minutes après le début, le réflexe cornéen a disparu; il y a des soubresauts saccadés dans les membres postérieurs et il se produit un arrêt de la respiration. On croit le lapin mort, mais après 45 secondes pendant lesquelles la respiration est suspendue, celle-ci reparaît très lente, extrêmement superficielle, elle est accompagnée par des tremblements ondulatoires, aussi on ne peut la compter.

A la 14e minute, la respiration est toujours superficielle. On note P = 200.

A la 20e minute, l'animal commence à gémir et il pousse une plainte à chaque respiration. Il se produit en même temps quelques mouvements convulsifs dans les pattes; les pupilles qui avaient environ 5 millimètres ont 1 centimètre. Il y a peu ou pas d'exophtalmie.

A la 28e minute, le lapin continue à se plaindre et on note le retour du réflexe cornéen, qui persiste encore à la 35e minute ; on a TR = 37°,2; R = 78.

Le réflexe ne s'abolit définitivement qu'à la 47e minute; et on note R = 65.

Enfin, à la 58e minute, le lapin meurt.

A l'autopsie, on constate qu'il n'y a pas de caillots dans le cœur ni dans les gros vaisseaux; et on ne trouve qu'un peu de congestion dans le foie, les reins et les poumons.

Le lapin a reçu 157 grammes de solution contenant 31gr,40 d'alcoo méthylique; il a donc fallu 16gr,65 d'alcool méthylique chimiquement pur par kilogramme pour amener la mort.

Chien G (Tableau III). 17 avril 1896.

On injecte avec le vase de Mariotte dans la veine saphène interne d'un chien terrier vigoureux 460 grammes d'une solution d'alcool méthylique commercial réputé pur à 16,5 p. 100 additionnée d'extrait de sangsues et de sel (8 têtes Hirudo et 8 grammes Na Cl pour un litre). Le poids du chien est de 8k,362, il reçoit par conséquent 9,08 d'alcool méthylique par kilogramme. Après cette injection, on injecte une vingtaine de grammes d'eau salée afin d'être bien certain que toute l'injection a pénétré.

Avant l'injection on a TR = 38°,8; R = 15.

Pendant les dix premières minutes, le chien est immobile et silencieux. On a R = 12. L'animal commence à se plaindre à la 11e minute et il apparaît des tremblements fibrillaires dans les muscles des lèvres et dans l'orbiculaire des paupières.

A la 16e minute, les plaintes s'affaiblissent et cessent.

Il n'y a pas de convulsions de la tête ou des membres, pas de raideur des mâchoires, ni des pattes. R = 20.

A la 28e minute, R = 15.

On termine l'injection à la 25e minute.

Trente-trois minutes après le début de l'injection le chien bave et fait entendre quelques plaintes légères, il n'a pas encore uriné.

Quarante-trois minutes après le début de l'injection, il est couché sur le flanc absolument inerte et respire largement; R = 13, TR = 36°,3, la température a donc baissé de 2°,5 en quarante-trois minutes.

Trois heures après l'injection TR = 37°.

Six heures après TR = 39°.

Neuf heures après TR = 36°,7.

Le lendemain le chien est encore dans le coma le plus absolu et on note le matin TR = 38°,1 et le soir TR = 37°.

Le surlendemain matin le coma est toujours aussi absolu et on a TR = 38°; le soir seulement à 7 heures et demie, le chien commence à lever la tête et à se réveiller. On a TR = 34°,5.

On a donc dans cette expérience un coma qui a duré cinquante-sept heures.

Le quatrième jour le chien est réveillé, s'intéresse un peu à ce qui se passe autour de lui, mais il est encore abruti et ne peut pas se tenir debout. On a TR = 38°,2 et le poids est de 7k,700, il y a eu amaigrissement de 662 grammes. On réussit à lui faire prendre un peu de lait.

Le cinquième jour, l'amaigrissement continue et le chien qui ne pèse plus que 7k,385 a encore maigri de 315 grammes depuis la veille. TR = 38°,7. Il parvient à faire quelques pas et boit avidement le lait qu'on lui donne.

Le sixième jour, le chien paraît rétabli à peu près, mange et sort dans la cour avec les autres chiens.

Depuis il s'est complètement remis et va actuellement tout à fait bien.

Chien C (Tableau IV). 18 mai 1896.

On injecte dans les muscles des deux cuisses d'un chien en bonne santé pesant 7k,460, 61cc,17 d'alcool méthylique commercial réputé pur en solution à 20 p. 100 additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes pour un litre) et de chlorure de sodium (8 grammes par litre). Le chien reçoit donc 8cc,20 d'alcool méthylique par kilogramme.

Avant l'injection on a TR = 38°,6; R = 14; P = 128.

L'injection est faite en vingt-cinq minutes et l'animal se plaint continuellement. Après l'injection il continue à se plaindre et a encore toute sa connaissance pendant quarante-cinq minutes.

On a détaché le chien qui se traîne avec ses pattes antérieures, les pattes postérieures étant très raides probablement à cause des piqûres. Il a du nystagmus très marqué.

On a TR = 37°,1 la température a donc baissé de 1°,5 et R = 82. On ne peut compter les révolutions cardiaques à cause des plaintes de l'animal, mais elles sont certainement très accélérées.

On place le chien dans une grande boîte où l'on a mis de la paille. il se roule, se met sur ses pattes et essaie de sortir.

Enfin une heure après l'injection, il tombe sur le flanc, sans connaissance. TR = 36°, en baisse de 2°,6 ; R = 46; P = 164.

L'animal a encore son réflexe cornéen, présente des convulsions des paupières et pousse une plainte à chaque expiration.

Une heure et demie après on a TR = 35° (en baisse de 3°,6); R = 30;

P = 160; le chien ne se plaint plus et est dans le coma le plus absolu.

Trois heures après l'injection TR = 35°.

Huit heures après l'injection TR = 36°.

Le lendemain l'animal est toujours dans le coma le plus absolu et il a des petites secousses convulsives dans les membres.

Il pèse 7k,480 c'est-à-dire encore 20 grammes de plus qu'avant l'injection, qu'il n'a pas par conséquent encore éliminée totalement.

Brusquement, au moment même où on vient de le peser (9 heures et demie) il sort du coma, regarde autour de lui et se lèche.

Le coma a donc duré exactement vingt-deux heures.

A ce moment on a TR = 37°; R = 20; P = 144.

Le soir TR = 37°, état subcomateux.

Le surlendemain (troisième jour) le chien peut se tenir sur ses pattes. Il va et vient, boit du lait. TR = 37°,8. Le poids est de 6k,780, il a donc diminué de 680 grammes.

Le quatrième jour, il sort dans la cour, mange de bon appétit, on peut le considérer comme guéri. La température est normale, le matin on a TR = 38°,5, le soir TR = 38°,7.

Les jours suivants, il se porte de mieux en mieux et est actuellement en parfaite santé.

Lapin G (Tableau V). 28 avril 1896.

On injecte à l'aide du vase de Mariotte dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 137cc,30 d'une solution d'alcool méthylique chimiquement pur préparé par M. André. Cette solution est additionnée d'extrait de sangsues et de sel marin (8 têtes de sangsues et 8 grammes NaCl pour un litre); elle est à 17 p. 100 et contient 23cc,30 d'alcool méthylique. Le lapin pèse 2k,140 et reçoit par conséquent 10gr,88 d'alcool méthylique par kilogramme.

Avant l'injection TR = 39°,2. R = 80.

Pendant les 27 premières minutes de l'injection le lapin est immobile et très tranquille.

On note à la 6e minute R = 97; à la 11e minute R = 123; à la 17e minute, R = 124; à la 22e minute, R = 140; à la 27e minute, R = 137.

A la 28e minute apparaissent quelques secousses dans les membres postérieurs, puis quelques secousses dans la mâchoire; l'injection est alors terminée et on fait passer une vingtaine de grammes d'eau salée pour assurer la pénétration de la totalité de l'alcool méthylique.

Le lapin a toujours son réflexe cornéen, la gêne respiratoire est très marquée; quand on le remue il a du nystagmus. Il essaye de lever la tête mais sans succès.

Quarante minutes après le début de l'injection, TR = 36°,9, en baisse de 2°,3.

. Une heure après le lapin est toujours dans le même état. Il a son réflexe cornéen et, quand on lui tourne la tête, on détermine du nystagmus et des convulsions dans la mâchoire inférieure et les quatre membres.

On place alors le lapin dans une caisse sur de la paille.

Deux heures après l'injection TR = 36°,2; cinq heures après, TR = 36°; 8 heures après l'injection, TR = 36°,9.

Le lendemain on trouve le lapin qui va et vient, il mange; TR = 36°,4. Son poids est de 2100 grammes, il a donc perdu tout le liquide injecté et 40 grammes en plus.

Le surlendemain (3e jour), le lapin va tout à fait bien, va, vient, mange, il ne pèse plus que 1972 grammes, ayant perdu 168 grammes de son propre poids. TR = 38°,7.

A partir du quatrième jour, le lapin, qui est guéri, augmente tous les jours et son poids est successivement de : 2k,065 — 2k,170 — 2k225 — 2k,230 = 2k,340.

On voit que, dès le cinquième jour, l'animal dépasse son poids initial; depuis il va tout à fait bien et est actuellement en bonne santé.

Lapin J (Tableau VI). 15 avril 1896.

On injecte dans les muscles des deux cuisses d'un lapin pesant 1k,977, 21cc, d'alcool méthylique commercial réputé pur, en solution à 18 p. 100 additionnée d'extrait de sangsues et de chlorure de sodium (8 têtes d'Hirudo et 8 grammes NaCl pour un litre).

Le lapin reçoit donc 10cc,62 d'alcool méthylique par kilogramme. Avant l'injection on note TR = 40° et l'injection dure 15 minutes. Aussitôt après le lapin est posé à terre et il reste tranquille où on l'a mis, pourtant il se déplace quand il le veut avec assez de facilité pendant vingt minutes. Après vingt minutes il se laisse tomber sur le ventre et ne peut plus se relever, il agite ses pattes mais sans résultat et ne réussit pas à progresser.

Il reste ainsi couché sur le ventre absolument immobile, dans un état presque comateux, et on ne remarque rien de particulier, il n'y a pas de convulsions.

Une heure après l'injection, TR = 39°,6; deux heures après, TR = 39°,1; six heures après TR = 38°,6 et huit heures après, TR = 39°,4.

Le lendemain on trouve le lapin qui va et vient dans sa cabane (TR = 38°,8), mais il ne mange pas, bien qu'on lui ait donné de l'herbe.

Le surlendemain (3e jour), il n'a encore pas mangé; il se déplace mais en se traînant. TR = 38°,9. Son poids est de 1k,872, en diminution de 105 grammes sur le poids primitif.

Le quatrième et le cinquième jour le lapin mange un peu et se déplace mais tout à fait péniblement.

Le sixième jour le lapin meurt, après une survie de cent trente-six heures. Il pèse 1k,742, ayant perdu 235 grammes sur son poids primitif.

L'autopsie montre que le foie et les reins sont congestionnés. On ne trouve rien de particulier ni aux poumons ni dans les organes de la circulation.

La muqueuse stomacale est un peu congestionnée, la muqueuse intestinale est entièrement congestionnée et il y a des ecchymoses dans la première partie de l'intestin grêle.

L'expérience précédente nous montre des accidents paraissant au premier abord peu graves et amenant néanmoins une terminaison fatale. Avec l'alcool méthylique des cas semblables se présentent assez fréquemment.

Lapin B (Tableau VI). 14 avril 1896.

On injecte dans les deux cuisses d'un lapin de 2k,227, 123cc,30 d'une solution d'alcool méthylique commercial réputé pur; cette solution est à 18 p. 100 et est additionnée d'extrait de sangsues (8 têtes) et de sel marin (8 grammes par litre).

Avant l'injection TR = 38°,8.

La durée de l'injection est d'environ 10 minutes. Celle-ci terminée, on pose le lapin à terre ; il va et vient avec assez de facilité et n'a qu'un peu de raideur dans les pattes postérieures. — Au bout de 5 minutes il tombe sur le flanc et reste immobile, puis, après 10 minutes, les convulsions des muscles du tronc et du cou apparaissent ainsi que le nystagmus. Il n'y a pas de convulsions des membres. — Le coma est complet et après 30 minutes on a TR = 37°,2, en baisse de 1°,6. Les convulsions ont disparu et le lapin est couché sur le flanc, complètement immobile.

Au bout de cinq heures, TR = 36°,6.

Le lendemain matin, à sept heures, le lapin couché sur le ventre n'a pas bougé et ne présente pas de convulsions ; TR = 34°,5.

A dix heures, il sort du coma et réussit à faire quelques mouvements. De temps en temps il a des secousses rapides, surtout dans les membres antérieurs TR = 32°,5. La sensibilité est revenue.

A une heure, TR = 32; à cinq heures, TR = 34; à sept heures, TR = 34°,6.

Le surlendemain (troisième jour), le lapin commence à se déplacer. On a le matin TR = 32°, le soir TR = 36°,7.

Le quatrième jour le lapin peut aller et venir avec facilité mais n'a pas encore mangé.

Le cinquième jour il meurt dans l'après-midi, vers quatre heures.

A l'autopsie on trouve des poumons présentant des foyers apoplectiformes.

Les reins et le foie sont congestionnés légèrement. Il n'y a pas de congestion de la muqueuse stomacale, et la muqueuse de l'intestin grêle est elle-même à peine congestionnée.

Le poids au moment de la mort est de 1^{k},725; il a donc perdu 502 grammes en 5 jours.

SYMPTOMATOLOGIE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR L'ALCOOL MÉTHYLIQUE

La symptomatologie de l'alcool méthylique n'est pas toujours identique pour tous ses symptômes, mais elle a certains caractères qui lui sont propres, qui sont absolument constants et que nous allons mettre en évidence.

Apparition tardive et durée des accidents graves. — Un premier point intéressant que nous devons signaler tout d'abord, c'est la lenteur avec laquelle les phénomènes d'intoxication apparaissent, et la durée des phénomènes.

Si nous comparons, par exemple, l'action de l'alcool méthylique à celle du furfurol ou d'autres alcools encore, tels que l'alcool éthylique (qui fera l'objet d'un rapport ultérieur), nous voyons que le furfurol et l'alcool éthylique agissent rapidement, et qu'en général, de cinq à six minutes après le début de l'injection, l'animal en expérience est dans le coma le plus complet. Au contraire, dans le cas de l'intoxication par l'alcool méthylique, en ne considérant, pour le moment, que les injections intra-veineuses, afin d'éviter d'avoir à prendre en considération la vitesse de l'absorption sur laquelle nous ne savons rien, on voit que le coma n'arrive jamais dans les dix premières minutes, et que quelquefois on ne l'obtient qu'une demi-heure après le début de l'injection, et alors que celle-ci est déjà terminée Ainsi chez le (lapin F, tableau V), bien que ce lapin ait reçu 10^{cc},80 d'alcool méthylique par kilogramme, c'est-à-dire une quantité extrêmement voisine de la dose mortelle. Chez le chien A (tableau III), qui a reçu 8^{cc3},30 d'alcool méthylique par kilogramme, le coma ne survient également qu'après plus d'une demi-heure ; il en est de même chez le chien C (tableau III).

Dans les injections intra-musculaires, le coma se produit encore plus lentement, et, bien qu'on mette au moins quinze

à vingt minutes à faire ces injections, il faut encore attendre plus ou moins longtemps, quelquefois près d'une demi-heure pour voir survenir le coma absolu. Parfois même l'animal ne tombe pas dans un coma complet, il garde non seulement son réflexe cornéen, mais encore peut faire quelques mouvements, de la tête par exemple (lapin D, tableau VI), et cependant il a reçu une dose suffisante pour mourir rapidement de l'injection.

Par conséquent les accidents de l'intoxication sont tardifs et même quelquefois ils ne paraissent pas avoir leur gravité réelle (lapin J tableau VI). Mais si ces accidents sont tardifs ils ont aussi une durée beaucoup plus longue. Nous avons vu que pour l'intoxication furfurolée, la durée du coma, dans les cas de guérison, ne dépasse jamais vingt-quatre heures. Si nous anticipons encore une fois sur notre étude de l'alcool éthylique et des boissons distillées ayant pour base principale cet alcool, nous verrons que, même dans les cas graves où les animaux ont reçu une quantité d'alcool voisine de la dose mortelle, le coma ne dure quelquefois pas six heures, et dans tous les cas jusqu'ici nous ne l'avons jamais vu durer vingt-quatre heures. Il n'en est pas de même pour l'alcool méthylique : ce coma qui survient, nous le répétons, un peu plus tardivement, a une durée énormément plus longue, il n'est pas rare de le voir persister, chez des animaux qui guériront, deux jours, voire même près de trois jours dans un certain nombre de cas. Le chien A (tableau III), cité plus haut, est resté deux jours dans le coma, et le chien C (tableau III), dont nous avons donné l'observation, est resté soixante heures dans le coma. Aussi lorsqu'on fait une expérience sur l'alcool éthylique, ou sur le furfurol, dès le lendemain de l'injection on peut prévoir si l'animal guérira ou si sa fin est prochaine, tandis qu'avec l'alcool méthylique, si la quantité injectée est voisine de la dose mortelle, il faut attendre deux et trois jours pour avoir quelques indices sur le résultat de l'injection.

Lenteur de l'élimination. — Nous pensons que cette durée des phénomènes graves peut s'expliquer aisément. Nous avons déjà dit que les animaux n'urinaient pas pendant

l'expérience ; nous devons ajouter qu'ils n'urinent pas davantage pendant les premières heures qui suivent, et, dans un très grand nombre de cas, ils n'ont pas encore éliminé le liquide injecté au bout de vingt-quatre heures.

Cette élimination lente, difficile, doit attirer tout particulièrement notre attention car on peut immédiatement se demander si cet alcool, le moins toxique non seulement au point de vue de la toxicité expérimentale, mais encore quand on considère la toxicité vraie dans l'intoxication aiguë, n'est pas beaucoup plus nocif dans l'intoxication chronique. L'élimination lente de cet alcool peut le faire prévoir, et nous-mêmes nous le constatons actuellement chez des chiens en expérience.

L'élimination par l'urine dans les études sur la toxicité aiguë ou chronique a donc une grande importance ; dans le cas particulier de l'alcool méthylique, cette importance est bien mise en évidence par ce fait qu'on peut prévoir quel sera le résultat d'une expérience : guérison ou mort, selon que l'animal a plus ou moins perdu de son poids le lendemain de l'injection. S'il a perdu beaucoup, on peut avec quelque chance de succès prédire qu'il guérira. Si, au contraire, il n'a pas éliminé tout ou du moins la plus grande partie de la quantité injectée, il y a de grandes probabilités pour qu'il y ait une terminaison fatale.

Troubles thermiques. — Dans l'intoxication par l'alcool méthylique, les troubles thermiques ont une très grande importance, ils sont constants et parfois ils se traduisent par une algidité excessive.

Toujours il y a abaissement énorme de la température. Cet abaissement est assez rapide puisqu'il n'est pas rare de voir un abaissement de plus de 2° pendant la première demi-heure, mais en outre il peut se continuer pendant très longtemps et atteindre des proportions considérables.

Ainsi, aux mois de février et mars, alors que la température extérieure était assez basse, nous avons noté des abaissements de température de 21° chez le lapin et de 19° chez le chien : c'est ainsi que nous avons constaté 18° chez le lapin et 19° chez le chien au lieu de 39°.

Par exemple le lapin K (tableau V) a été injecté le 2 février 1896, à l'aide du flacon de Mariotte et a reçu par kilogramme 13cc,62 d'alcool méthylique chimiquement pur, préparé par M. André. Il n'a survécu que trente-huit heures à cette injection et voici quelle a été la marche de sa température :

Avant l'injection, la température initiale était de 38°,9; une heure après elle est tombée à 36°,6 bien qu'on ait maintenu la température du laboratoire à 22° ; quatre heures après elle atteignait seulement 35°,7 et neuf heures après 35°.

On a noté ensuite : vingt-deux heures après, 29°,5 ; vingt-cinq heures après, 28° ; vingt-sept heures après, 24° ; et trente-six heures après, au moment de la mort, 20°.

Or à cet instant la température du laboratoire était également de 20°.

Pour le chien N (tableau III), dont nous rapportons l'expérience complète un peu plus loin, la température au moment de la mort est de 19°, la température du laboratoire étant alors de 15°.

Nous pourrions donner de nombreux exemples semblables, nous pensons que ceux-ci suffisent à montrer que l'action de l'alcool méthylique sur la production de la chaleur animale est considérable et que cet alcool arrête presque absolument la calorification, si bien que l'animal, qui n'est plus capable de produire de la chaleur, se refroidit de plus en plus, et quand l'observation se fait dans un laboratoire à une température de 18 à 20 degrés, la température centrale de l'animal au moment de la mort, quand celle-ci ne survient pas trop vite, se rapproche beaucoup de celle du milieu dans lequel il se trouve.

Les animaux fortement intoxiqués par l'alcool méthylique subissent, un peu comme les animaux à sang froid, l'influence de la température extérieure. Pour ne donner qu'un exemple, le lapin E (tableau IV), qui a reçu 10cc,73 d'alcool méthylique par kilogramme avait pour température durant le jour 37°,3. On avait fait du feu pendant toute la journée dans le laboratoire et la température était restée à 22°. La nuit, la température du laboratoire est tombée à 15°, et nous avons eu le lendemain matin pour température du lapin 33°. Il y avait

donc eu abaissement de 4°,3. Le feu ayant été allumé et la température du laboratoire ayant remonté à 20°-22°, nous avons vu la température du lapin remonter elle-même au-dessus de 37°. En somme, on voit que l'alcool méthylique à ce degré d'intoxication arrête la calorification.

Troubles respiratoires. — Les troubles respiratoires surviennent très rapidement, et dans nombre de cas ce sont même les premiers effets que l'on observe.

Ils consistent constamment : d'abord dans une accélération du rythme respiratoire accompagnée d'une exagération concomitante dans l'amplitude des respirations, cette dernière pouvant cependant faire défaut (quelquefois cette accélération est précédée d'un léger ralentissement, mais ce ralentissement n'est pas fréquent et est très fugace). Puis l'amplitude diminue peu à peu en même temps que le nombre des respirations, et souvent tout d'un coup l'animal cesse de respirer ; la respiration s'arrête mais non le cœur, l'animal est en état de mort apparente.

Dans bien des expériences nous avons été forcés d'arrêter l'injection à cause de cet état de mort apparente et ce n'est quelquefois qu'avec la plus grande peine que nous sommes arrivés à ranimer l'animal ; dans quelques cas même l'animal a survécu, de sorte que dans ces expériences si l'on n'avait point pratiqué la respiration artificielle afin de faire revenir les animaux à la vie, le chiffre mesurant la toxicité expérimentale aurait été inférieur au chiffre représentant la toxicité vraie.

Nous allons en rapporter un exemple, parce que cela démontre la réalité de cette donnée paradoxale, que le coefficient de la toxicité expérimentale pourrait être moindre que celui de la toxicité vraie.

Ainsi prenons le chien M (Tableau III), injecté le 19 mars 1896. On a injecté à ce chien de l'alcool méthylique commercial dit pur en solution à 20 p. 100. La solution préparée d'avance était telle qu'on devait lui faire passer dans les veines 11^{gr},10 d'alcool méthylique par kilogramme. A peine la moitié de la solution est-elle injectée que la respiration s'arrête complètement. On interrompt l'injection, on pra-

tique les tractions rythmées de la langue, la respiration artificielle, et ce n'est qu'au bout de 13 minutes que la respiration reprend difficilement.

Après 16 minutes on injecte la fin du liquide en ayant soin d'aller très lentement, et le chien survit à l'expérience pendant 50 heures.

Il est fort probable que sans les soins que nous lui avons prodigués le chien serait mort n'ayant reçu que 7 ou 8 grammes d'alcool méthylique par kilogramme, et cela parce que le cœur lui-même avait singulièrement faibli et n'a repris de la vigueur que sous l'influence des tractions rythmées.

Le coefficient de toxicité expérimental aurait donc été 8. Or le chien n'est mort qu'au bout de 50 heures avec 11gr,10, et il est presque sûr que si après l'avoir ranimé nous n'avions injecté en tout que 7gr,50 ou 8 grammes la survie aurait été définitive.

Nous avons eu également le 23 mars un chien auquel nous n'avons pu injecter que 8gr,50 par kilogramme par suite de l'arrêt de la respiration survenu brusquement. Nous n'avons pas réussi à ramener le chien à la vie, et par conséquent pour cet animal le coefficient de toxicité expérimental est bien de 8gr,50[1].

Nous n'avons pas besoin d'insister sur la valeur de ces expériences; elles démontrent péremptoirement le peu d'importance et la faible signification des toxicités expérimentales, et confirment ce que nous en avons dit au commencement de ce travail.

Quand les animaux survivent pendant quelque temps à l'injection pour mourir au bout d'un certain nombre d'heures, la respiration reste faible et comme nombre et comme amplitude.

Quand ils guérissent, elle est également faible pendant toute la durée du coma, mais dans des proportions beaucoup moindres ; c'est même le seul signe qui, avec la rapidité de l'élimination, nous permet d'établir un pronostic probable au sujet du résultat.

1. Avec l'alcool éthylique nous verrons que très fréquemment l'équivalent toxique expérimental est inférieur à l'équivalent toxique vrai.

Lorsque chez un animal en expérience, plongé dans le coma méthylique depuis vingt-quatre heures, nous avons noté des inspirations profondes, même lorsqu'elles sont diminuées au point de vue du nombre, nous avons presque toujours vu la guérison se produire. Ainsi chez le chien A (Tableau III), qui a reçu le 14 mai 8cc,30 d'alcool méthylique par kilogramme, nous avons observé un coma complet qui a duré deux jours, il n'y avait que douze respirations par minute, mais malgré ce ralentissement notable les respirations étaient profondes, l'animal a survécu.

Les accidents respiratoires dans l'intoxication par l'alcool méthylique étant très importants, nous allons maintenant résumer des expériences sur le lapin et sur le chien dans lesquelles nous avons pris les tracés de la respiration.

Lapin B (Tableau V). 5 mars 1896.

On injecte à l'aide du vase de Mariotte dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin pesant 2k,317,141cc d'une solution d'alcool méthylique chimiquement pur préparé par M. André. Cette solution est à 17 p. 100, et elle est additionnée d'extrait de sangsues et de sel marin, (8 têtes de sangsues et 8 grammes de sel pour un litre). Le lapin reçoit par conséquent 10gr,35 d'alcool méthylique par kilogramme.

Avant l'injection on a TR = 39°,4 et R = 69 (tracé n° 1, P. I). La respiration est normale et régulière.

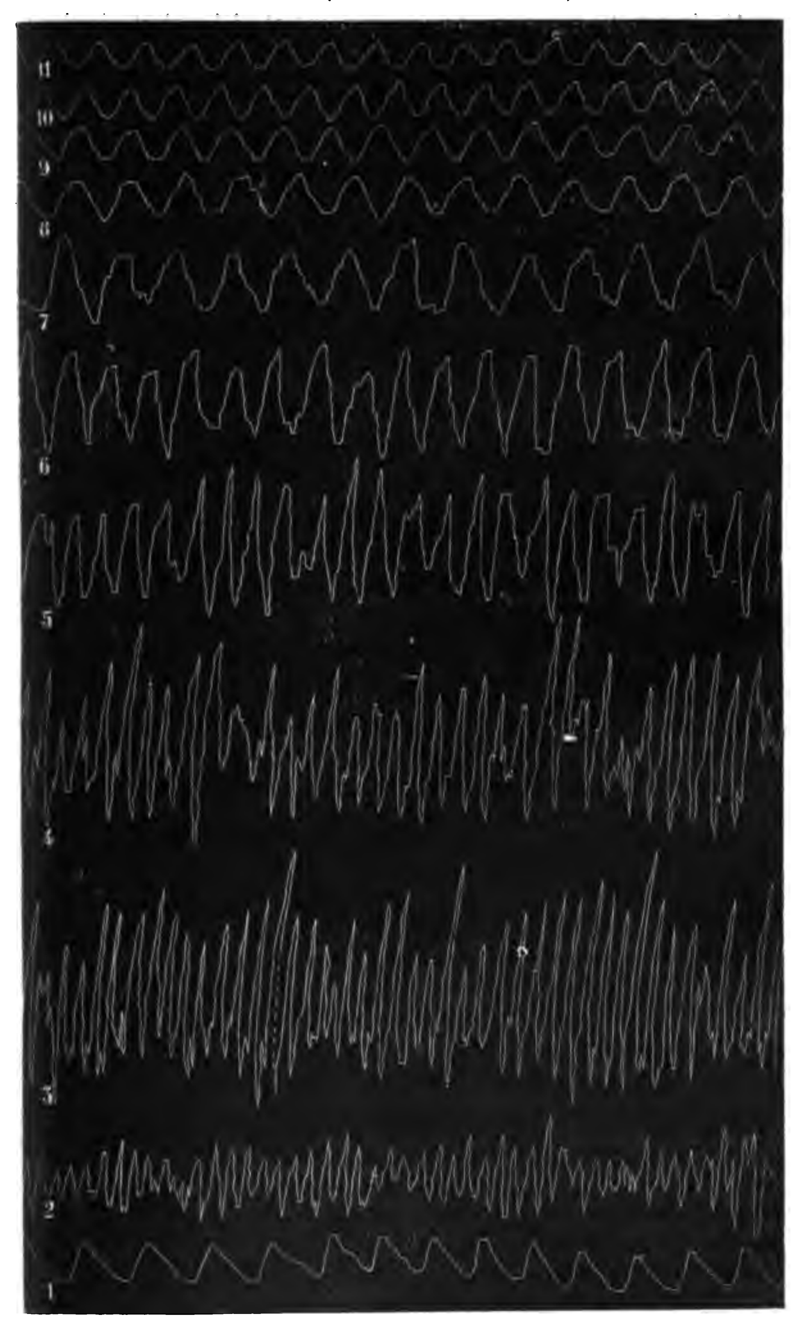
On commence l'injection et on prend le tracé n° 2 cinq minutes après le début. A ce moment l'animal commence à avoir des mouvements convulsifs généralisés. La respiration s'est très accélérée (R = 221) et en même temps elle est un peu plus ample.

9 minutes après le début apparaissent des mouvements convulsifs rythmiques dans les pattes antérieures, et on prend le troisième tracé; on voit que la respiration est un peu moins accélérée, mais que l'amplitude s'est exagérée: R = 178.

On termine l'injection au bout de 12 minutes et on prend le quatrième tracé; l'amplitude est toujours assez grande mais on constate un peu d'irrégularité dans la respiration qui continue à se ralentir. D'ailleurs, à partir du tracé n° 3, nous avons un ralentissement presque continu. A ce moment R = 154, TR = 38°,1 (diminution de 1°,3 en 12 minutes).

On prend le cinquième tracé, 18 minutes après le début de l'expérience : R = 104, et le sixième 26 minutes après ce début : R = 75. Le nombre et l'amplitude de la respiration diminuent légèrement : TR = 38°, le réflexe cornéen est devenu faible.

PLANCHE I (LAPIN B. — TABLEAU V).



Les lignes ascendantes correspondent aux inspirations.

Le sixième tracé est pris 38 minutes après le début de l'injection : R = 55 ; puis presque immédiatement après les mouvements rythmiques cessent.

Le huitième tracé est pris 46 minutes après le début de l'expérience : R = 57.

Une heure après ce début on prend le neuvième tracé : R = 63 ; la respiration commence à s'accélérer un peu, et se rapproche de la respiration normale, on a TR = 38°,8 (abaissement de 1°,6).

Au bout d'une heure quinze on prend le dixième tracé : R = 72 ; la respiration est redevenue normale, et comme amplitude et comme vitesse. Vingt minutes après on prend le tracé n° 11, et on a encore R = 72, la respiration est normale, TR = 37°,6. Le réflexe cornéen est complètement revenu. Quand on le pince très fortement, on détermine des mouvements généralisés.

Au bout de 4 heures on a TR = 37°,2.

Après 7 heures TR = 38°,4.

Après 10 heures TR = 37°,9. On constate que pendant ces dix premières heures le lapin n'a pas encore uriné.

Le lendemain matin TR = 37°,7. Le lapin est resté couché sur le flanc dans la position dans laquelle il avait été placé ; il remue seulement la tête qu'il relève par moments. Pendant la nuit il a uriné assez abondamment. Son poids est de 2207 grammes, en diminution de 110 grammes sur le poids primitif avant l'injection. R = 70 (la respiration reste donc normale).

Vers midi le lapin parvient à se traîner en se servant de ses pattes de devant qui sont bien affaiblies, mais moins cependant que les pattes postérieures.

A 3 heures le lapin commence à marcher. TR = 39°,5.

A 7 heures. TR = 40°,7.

Le surlendemain (3e jour), le lapin va et vient, il paraît se bien porter : TR = 39°,5 ; P = 2k,144 (il a encore diminué de 63 grammes depuis la veille).

Mais à partir du 4e jour le lapin est complètement guéri, il mange bien et pèse 2k,206, et le 6e jour son poids est de 2k,407, en augmentation de 90 grammes sur le poids initial. — Depuis, le lapin a continué à se bien porter ; il est actuellement en bonne santé.

Chien N (Tableau III). 13 mars 1896.

On injecte à l'aide du vase de Mariotte dans la veine saphène interne d'un chien pesant 6k,194,38 cc. d'une solution à 18 p. 100 d'alcool méthylique chimiquement pur préparé par M. André, additionnée d'extrait de sangsues et de sel marin (8 têtes de sangsues et 8 grammes de sel marin pour un litre).

Le chien reçoit donc 11gr,30 d'alcool méthylique par kilogramme.

Avant l'injection on a TR = 38°,5 et on prend le premier tracé (planche II), R = 20.

On commence l'injection et on prend le tracé n° 2; cinq minutes après R = 43, respiration plus accélérée et plus ample.

A la 10e minute, on prend le tracé n° 3, R = 46; pendant ce tracé le type respiratoire change brusquement et on commence à voir sur le tracé un tremblement alors qu'on ne le constate pas encore sur l'animal.

A la 20e minute, on prend le tracé n° 4, R = 26. Le chien a des tremblements généralisés qui se voient bien sur le tracé, la respiration est moins ample. L'animal présente des mouvements choréiformes absolument désordonnés.

A la 25e minute, cinquième tracé, R = 29.

A la 35e minute, sixième tracé, R = 18. L'injection est terminée; on fait passer 20 grammes d'eau salée.

A la 40e minute, septième tracé, R = 13. La respiration après l'accélération primitive, s'est de plus en plus ralentie et elle va rester ainsi ralentie pendant les tracés suivants :

Huitième tracé à la 50e minute, R = 12.

Neuvième tracé à la 60e minute, R = 14 (planche II *bis*).

Dixième tracé à la 70e minute, R = 15.

A la 60e minute, on note TR = 36° en baisse de 2°,5 en une heure.

Puis la respiration va redevenir dans les tracés suivants un peu plus fréquente et on peut constater qu'en même temps, elle reprend une amplitude de plus en plus grande. Ainsi on a :

A la 80e minute (tracé 11) R = 25.

A la 90e minute (tracé 12) R = 24.

A la 110e minute (tracé 13) R = 33, le chien crie très fort.

A la 110e minute (tracé 14) R = 21; l'animal se plaint doucement.

A la 120e minute (tracé 15) R = 33; TR = 35°,8, en baisse de 2°,7 en deux heures. Le chien crie de nouveau très fort. Dans les trois derniers tracés 13, 14 et 15 on voit que ces cris se traduisent par des oscillations au moment de l'expiration, oscillations dont la grandeur et la forme varient avec des cris. On le détache et on le pose à terre à côté du poêle.

Après trois heures, TR = 35°,2; après sept heures, TR = 35°; après huit heures, TR = 35°; après dix heures, TR = 35°. A ce moment, il est huit heures du soir, on quitte le laboratoire dont la température est de 24°, et l'animal est de plus le long du poêle.

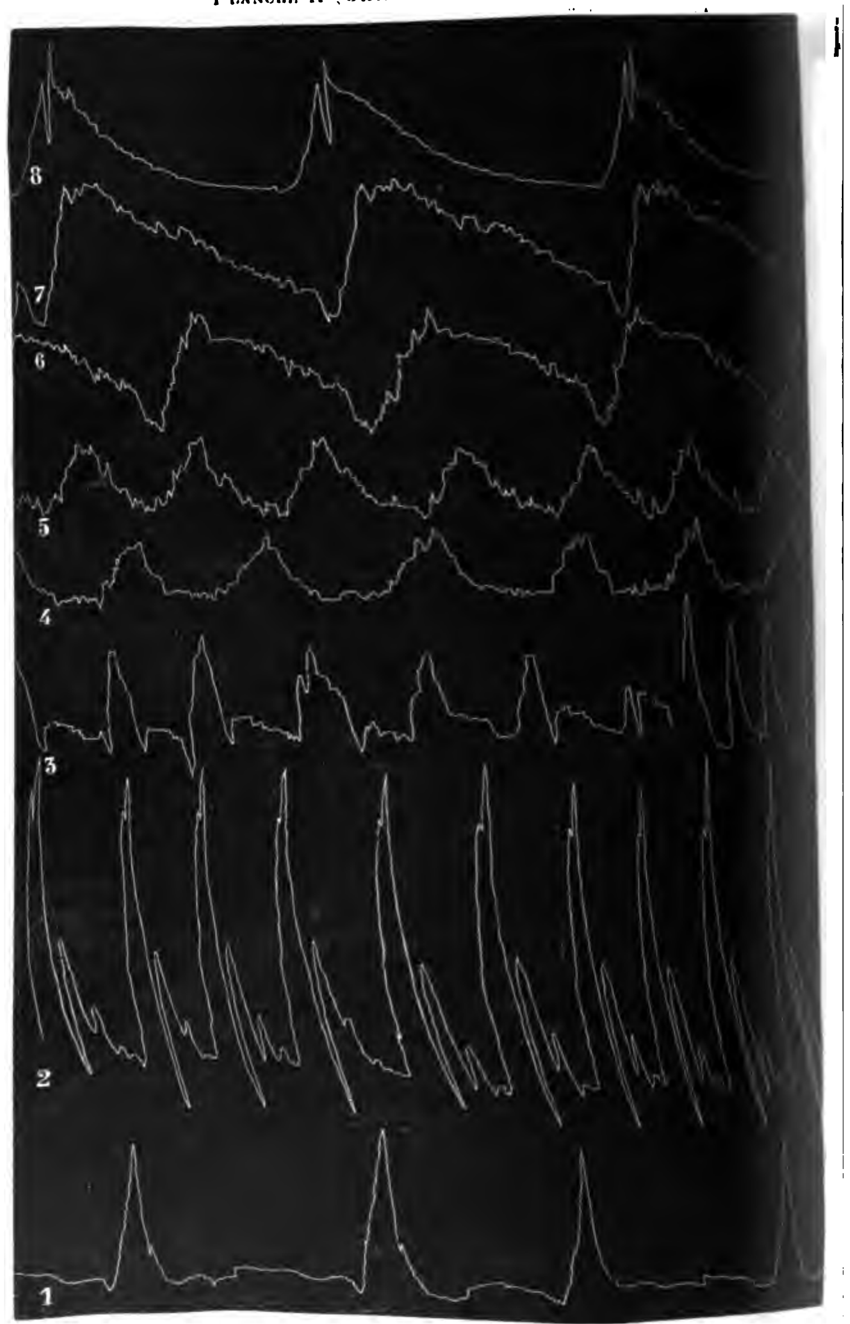
On revient le lendemain matin et on trouve l'animal expirant.

Il meurt ayant pour température 19°. Le feu s'était éteint dans la nuit et la température de la pièce s'est abaissée à 15°.

A l'autopsie, on constate que le sang n'est pas coagulé et qu'il y a une congestion modérée dans les poumons, le foie et les rein.

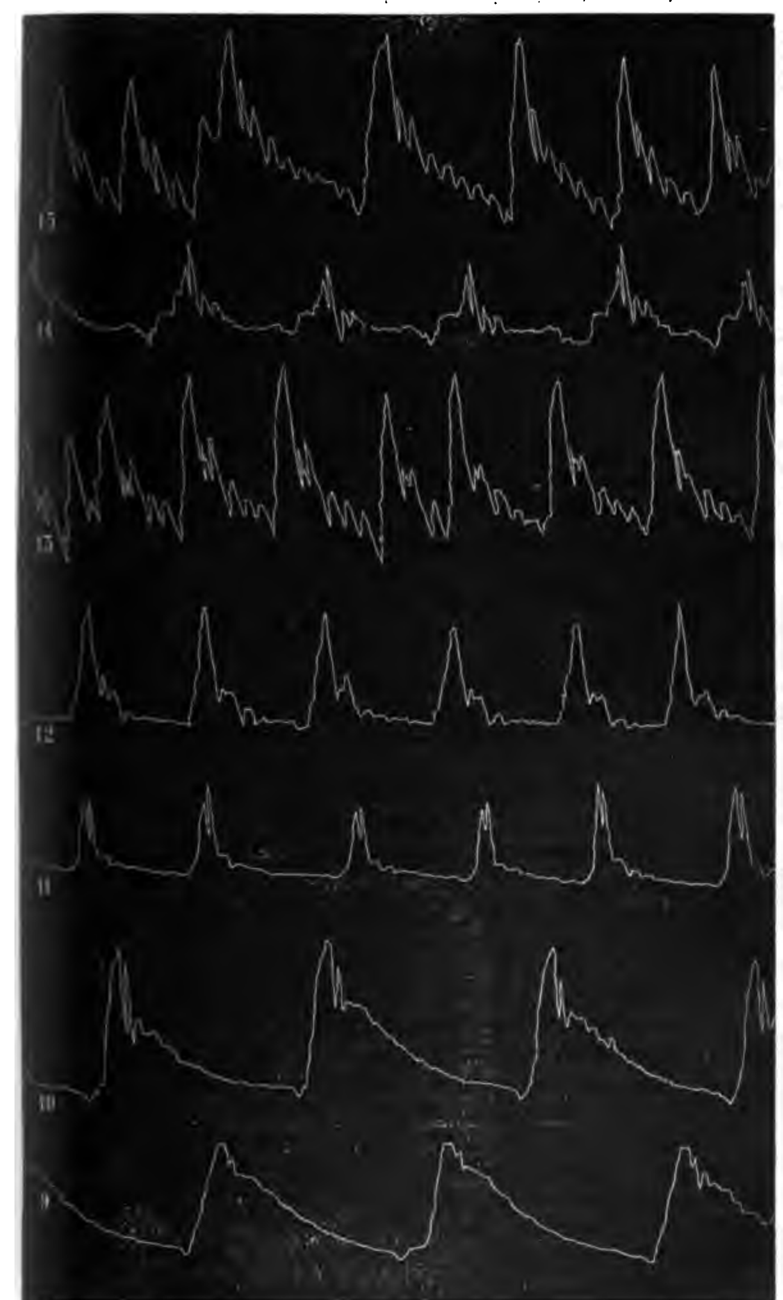
La muqueuse stomacale est congestionnée et présente des ecchymoses très larges au niveau de la grande courbure, ainsi que dans la région pylorique. Le duodénum et la plus grande partie de l'intestin

Planche II (Chien N. — Tableau III).



Les lignes ascendantes correspondent aux inspirations.

PLANCHE II bis (CHIEN N. — TABLEAU III).



Les lignes ascendantes correspondent aux inspirations.

grêle sont remplis par une substance sanguinolente ressemblant à de la gelée de groseille. Les parois ont des ecchymoses dans la première moitié et le dernier quart, le troisième quart étant à peu près indemne. Le gros intestin est modérément congestionné.

Chien E (Tableau III). 24 mars 1896.

On injecte à l'aide du vase de Mariotte dans la veine saphène interne d'un chien en bonne santé pesant 6k,540, 347 cc. d'une solution à 17 p. 100 d'alcool méthylique commercial réputé pur, additionnée d'extrait de sangsues et de sel marin (8 têtes de sangsues et 8 grammes de sel pour un litre).

Le chien reçoit donc 9 cc. d'alcool méthylique par kilogramme.

Avant l'injection on note TR = 38°,3, P = 120 et R = 16; puis on prend un premier tracé (tracé n° 1, p. III); la respiration s'est un peu accélérée et R = 28.

On commence l'injection et cinq minutes après on prend le tracé n° 2. Il y a donc une très légère diminution d'après le premier tracé.

Après dix minutes, on prend le tracé n° 3; R = 38, la respiration s'accélère et cela de plus en plus puisque ce tracé pris à la 16e minute de l'injection, donne R = 44.

A la 20e minute, l'injection est terminée. On a R = 39.

Depuis le tracé n° 2 le chien n'a pas cessé de se plaindre très longuement, aussi avons-nous une amplitude assez grande et de temps en temps (tracé 5) des respirations en deux temps lorsque la plainte a été coupée par un soupir. A cette 20e minute, le réflexe cornéen disparaît, et il apparaît des mouvements convulsifs des paupières et du nystagmus.

A la 25e minute (on prend le tracé n° 6; le chien ne se plaint plus, aussi la respiration est-elle devenue moins ample, on remarque qu'elle est tremblée. R = 15.

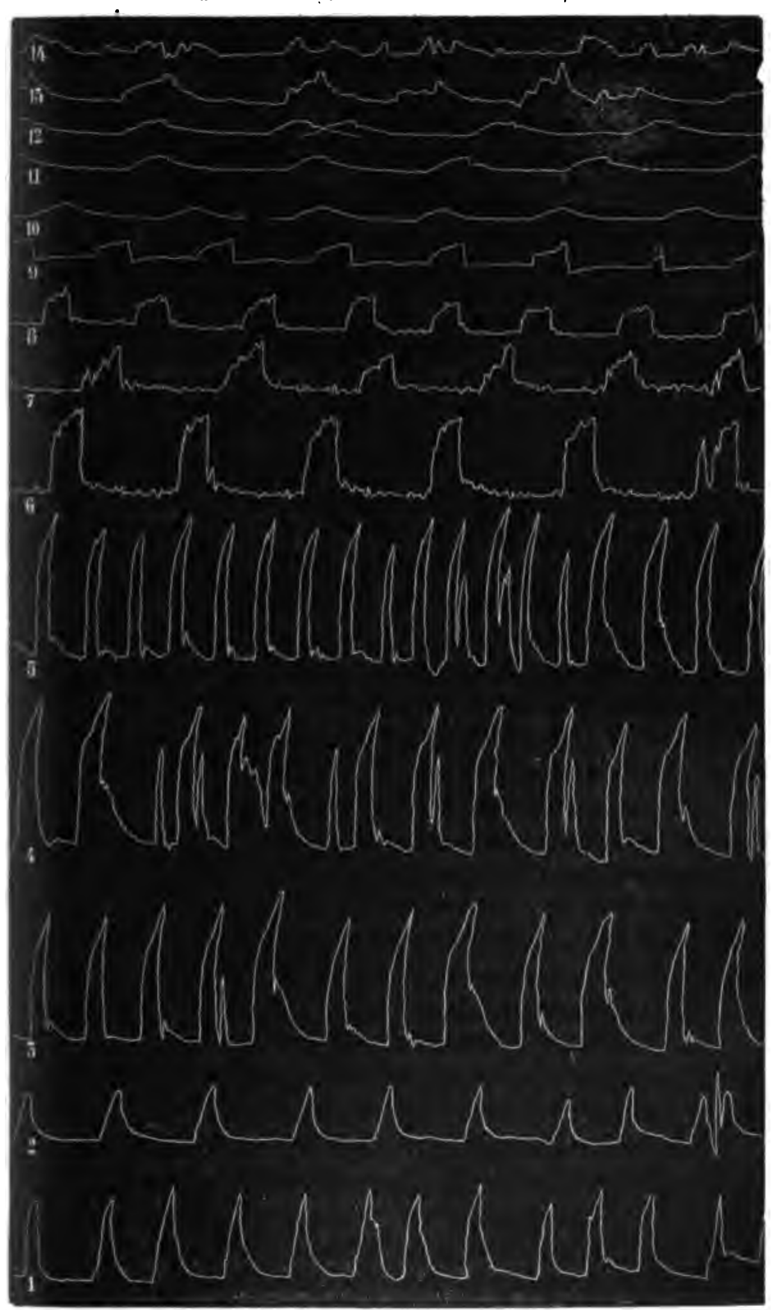
A la 30e minute (tracé n° 7) elle a encore diminué d'amplitude, elle est très tremblée, R = 13.

A la 35e minute (tracé n°8) la respiration continue à diminuer, R = 17, P = 184. On note non seulement le tremblement des muscles respiratoires, mais un tremblement fibrillaire généralisé à tout le corps.

A la 40e minute on prend le 9e tracé, R. 15; la respiration est superficielle, l'inspiration lente et tremblée.

Puis la respiration diminue encore comme amplitude et devient excessivement superficielle dans les tracés suivants: tracé 10 à la 45e minute, R = 12 et P = 184; tracé 11, à la 50e minute, R = 11 ; tracé 12, à la 55e minute, R = 11 et P = 160; tracé 13, à la 60e minute, R = 12. Enfin à la 90e minute on prend le tracé 14, R = 25, la respiration reprend un peu et on voit que depuis le tracé 13 elle tend à redevenir plus ample. TR = 35° 6, en diminution de 2°,7 en 90 minutes.

PLANCHE III (CHIEN E. — TABLEAU III).



Réduction à 1/2. Les lignes ascendantes correspondent aux inspirations.

Huit heures après, on note TR = 36°,2 et on constate que le chien n'a pas bougé et n'a pas encore uriné.

Le lendemain matin 8 heures, TR = 36°,3. Le chien paraît un peu réveillé; son poids est de 6k,725, il n'a donc pas encore rejeté le liquide injecté en entier et pèse encore 185 gr. de plus qu'avant l'expérience. Il a de temps en temps des mouvements convulsifs dans les pattes. Sa sensibilité est revenue.

A 9 heures il se met à uriner abondamment, et à 9 h. 25 son poids est de 6k,430; il donc perdu 275 grammes en 1 heure. A midi TR = 37°,1 et le soir TR = 37°,8.

Le surlendemain le chien est bien réveillé, va et vient dans le laboratoire, sort dans la cour, boit du lait de bon appétit; il a encore diminué de poids, P = 6k,260. Cette perte de poids est compensée les jours suivants et le chien qui guérit parfaitement est actuellement en bonne santé.

Troubles cardiaques. — Les troubles cardiaques suivent une marche parallèle aux troubles respiratoires; ils commencent eux aussi par une augmentation de fréquence et quelquefois d'énergie; puis il y a un ralentissement qui s'accompagne d'une diminution de force des contractions cardiaques; à l'auscultation les battements cardiaques deviennent sourds, mal frappés et la palpation ne permet plus de les percevoir; ce ralentissement s'accentue ensuite et on note alors de l'arythmie, des intermittences. Enfin, si la mort survient, le cœur s'arrête définitivement, mais toujours après la suspension des mouvements respiratoires. Entre l'arrêt de la respiration et l'arrêt du cœur il s'écoule donc un temps plus ou moins long qui dans certains cas est très notable, nous l'avons vu plusieurs fois dépasser un quart d'heure et nous avons pu profiter de cette persistance des contractions cardiaques pour ranimer l'animal au bout de 10, voire même de 15 minutes.

Nous avons déjà rencontré cette dissociation des troubles cardiaques et des troubles respiratoires dans l'intoxication par le furfurol; l'étude de l'alcool méthylique nous montre que ce phénomène n'est pas, comme on aurait pu le croire, particulier au furfurol et nous verrons qu'on le retrouve également avec l'alcool éthylique.

Troubles de l'appareil digestif. — Quand la dose d'alcool méthylique injectée a été assez forte, on remarque que lors-

qu'on prend la température on retire le thermomètre couvert de sang et quelquefois même, mais rarement, il y a une véritable diarrhée sanglante.

Lorsque l'injection est mortelle, l'autopsie nous montre la raison de ce phénomène.

Fréquemment l'intestin est rempli de bile mélangée de sang: dans le plus grand nombre des cas l'intestin grêle et le gros intestin sont remplis de sang formant une bouillie rappelant la gelée de framboise. La muqueuse n'est d'ailleurs pas indemne ; la muqueuse de l'estomac, celle de l'intestin grêle ainsi que la muqueuse du gros intestin présentent une congestion énorme, ou même des ecchymoses et des ulcérations dont le siège le plus fréquent est la première partie de l'intestin grêle. Ces ulcérations ne sont pas seulement cantonnées à ces points, elles peuvent siéger non seulement encore dans toute l'étendue de l'intestin grêle mais dans le gros intestin et dans l'estomac. Dans l'estomac on les trouve surtout au niveau de la grande courbure. Dans le gros intestin elles siègent d'une part au cæcum, d'autre part et plus fréquemment dans la dernière partie, c'est-à-dire le rectum. Enfin, dans l'intestin grêle on voit nettement que quelques-unes de ces ulcérations sont au niveau des plaques de Peyer, mais ce n'est pas là une loi générale.

Ainsi l'alcool méthylique injecté dans les veines et dans les muscles donne des lésions stomacales et intestinales, ecchymoses et ulcérations, nous les avons du reste déjà trouvées dans nos expériences sur l'intoxication furfurolée.

Troubles moteurs. — Les troubles moteurs consistent en phénomènes convulsifs et en phénomènes paralytiques.

Les troubles moteurs se présentent soit sous la forme de convulsions rythmées, soit sous la forme de mouvements *choréiformes*. Ces derniers sont les plus fréquents et ressemblent tout à fait au tremblement observé dans l'alcoolisme aigu.

C'est surtout au moment où les animaux sortent du coma et pendant les heures qui suivent que ces secousses choréiformes sont le plus nettement accusées.

Des convulsions rythmées s'observent au contraire plus fréquemment pendant et après l'injection. Les sièges des

convulsions et des mouvements choréiformes sont dans la tête, la mâchoire inférieure et la langue, les muscles du cou et les membres.

On note souvent également un tremblement fibrillaire très accusé et qui est plus ou moins généralisé.

Nous n'avons jamais observé d'épilepsie.

Les phénomènes paralytiques peuvent aller depuis l'affaiblissement musculaire jusqu'à la paralysie complète, et cette paralysie est souvent accompagnée de roideur musculaire plus ou moins marquée; pourtant on peut avoir de la paralysie flasque. Cette paralysie est surtout accentuée aux membres postérieurs.

Troubles des réflexes et troubles sensitifs. — Si la quantité d'alcool méthylique est suffisante on a la perte des réflexes et la perte de la sensibilité. Nous avons déjà vu que la disparition de la sensibilité et des réflexes était tardive avec cet alcool.

Le réflexe cornéen entre autres persiste pendant très longtemps, quelquefois même ne disparaît pas, bien que les accidents soient extrêmement graves et soient capables d'entraîner la mort. Par exemple, chez les lapins auxquels nous avons fait des injections intra-musculaires et qui ont survécu, mais qui ont été assez gravement malades pour que cette survie soit problématique, nous n'en avons observé qu'un seul (lapin B, tableau VI) chez lequel il y a eu disparition complète du réflexe cornéen.

Phénomènes oculaires. — Les mouvements convulsifs des yeux ne manquent jamais, ils consistent en un nystagmus très accusé. Dans la plupart des cas le nystagmus se produit spontanément. Quand il tarde à apparaître il suffit de déplacer la tête de l'animal et presque aussitôt on voit qu'il y a convulsion des globes oculaires et que cette convulsion est suivie d'un nystagmus qui, d'abord très rapide, va en s'affaiblissant, puis s'arrête. En déplaçant de nouveau la tête de l'animal, le nystagmus réapparaît.

Nous avons noté aussi parfois de la mydriase et plus rarement du myosis.

Enfin nous avons remarqué fréquemment chez le chien,

vers la fin ou immédiatement après l'injection, des hallucinations; toutefois ces phénomènes sont d'une observation trop difficile pour permettre autre chose que leur simple constatation.

INTOXICATION CHRONIQUE

Tous les faits que nous avons exposés précédemment font penser que l'alcool méthylique dont la toxicité expérimentale et dont la toxicité vraie elle-même (bien que déjà beaucoup plus forte) ne sont pas très élevées, pourrait bien n'être pas aussi inoffensif dans l'intoxication chronique. Nous avons voulu vérifier ces prévisions et l'expérience nous a apporté leur justification.

L'alcool méthylique paraît en effet très nocif quand on intoxique les animaux chroniquement.

Nous ne pouvons pas, pour l'instant, décrire complètement l'intoxication chronique, nos expériences n'étant pas terminées, mais cependant nous possédons déjà quelques résultats dignes d'être rapportés.

Nous avons commencé en mars 1896 à donner tous les jours à des chiens : aux uns de l'alcool méthylique, aux autres de l'alcool éthylique, et à d'autres encore du furfurol. Or, à l'heure actuelle, ce sont les chiens qui ont bu de l'alcool méthylique qui présentent les symptômes les plus accusés.

Nous avons donné cet alcool à un chien vigoureux, assez intelligent, soumis, et excellent comme chien de garde. Dans les premiers mois il a été très excité, hargneux, se battant à chaque instant, et il aurait été jusqu'à étrangler les autres chiens si on ne l'en avait empêché, d'ailleurs à grand'peine. En même temps, il avait une excitation génésique très marquée. Actuellement, cette phase d'excitation extrême est terminée et il est au contraire dans une dépression énorme. Il a l'air triste, morne, répond à peine à l'appel de son nom, semble presque indifférent à ce qui se passe autour de lui, et ne se dérange même pas quand on lui offre de la viande ou des os. Il ne s'inquiète plus guère de la garde et sa vigilance a complètement disparu, ou s'il aboie, il le fait aussi bien

lorsque les personnes auxquelles il est habitué surviennent que si ce sont des étrangers qui arrivent. L'œil a perdu sa vivacité, et il a déjà des troubles de la marche assez accusés, les membres postérieurs sont raides et leurs mouvements sont maladroits, les membres antérieurs paraissent affaiblis.

Une chienne de chasse extrêmement joueuse et très douce a pris aussi de l'alcool méthylique. Chez elle, on n'a pas remarqué de phase d'excitation, mais nous sommes arrivés aussi vite que chez le chien précédent à la phase de dépression et les troubles de la marche quoique moins accentués sont déjà appréciables.

Quant aux chiens qui prennent depuis la même époque de l'alcool éthylique et du furfurol, ils sont loin de présenter les mêmes phénomènes d'intoxication.

Nos prévisions paraissent donc fondées : il n'y a point un rapport constant entre la toxicité expérimentale et la toxicité vraie ; et l'on ne peut même pas déduire la toxicité dans l'intoxication chronique de la connaissance de la toxicité dans l'intoxication suraiguë. C'est donc bien l'élimination qui dans l'espèce joue le rôle prépondérant, et tel corps comme l'alcool méthylique, par exemple, qui n'est pas des plus dangereux dans l'intoxication aiguë est au contraire extrêmement nocif dans l'intoxication chronique.

Nous reviendrons du reste sur les expériences dont nous ne venons de dire que quelques mots, et qui ont besoin d'être répétées et surtout d'être poursuivies plus longtemps.

En résumé, l'alcool méthylique est un poison qui détermine des troubles thermiques, respiratoires, circulatoires, moteurs et sensitifs.

Son coefficient de toxicité expérimental est très élevé et varie pour le chien et le lapin de 16 à 26. Son coefficient de toxicité vraie est beaucoup plus faible : de 10 environ chez le lapin, il tombe à peu près à 9 chez le chien.

Ses effets nocifs dans l'intoxication chronique paraissent très rapides et très accusés.

C'est un poison qui est d'autant plus redoutable qu'il s'élimine plus difficilement, et un animal intoxiqué par intoxica-

tion aiguë, lorsqu'il guérit, met toujours, pour se rétablir complètement, beaucoup plus de temps que les animaux intoxiqués par le furfurol ou l'alcool éthylique.

Ce poison, contrairement à ce que nous avons vu pour le furfurol, est plus toxique chez le chien que chez le lapin, ce qui montre bien que les animaux réagissent (et il était facile de le prévoir) un peu différemment avec les différents poisons.

Enfin, l'alcool méthylique est un peu plus nocif en injections intra-musculaires qu'en injections intra-veineuses. On peut, croyons-nous, expliquer encore ce fait par l'élimination. Dans l'injection intra-veineuse, on détermine mécaniquement dans un temps assez court, une augmentation notable dans la pression veineuse. Il doit en résulter une activité plus grande des reins et une certaine élimination qui entraîne hors du torrent circulatoire une petite quantité de poison, d'où la possibilité d'injecter, sans déterminer la mort de l'animal, une quantité un peu plus forte d'alcool méthylique en injection intra-veineuse qu'en injection intra-musculaire. Nous croyons de plus pouvoir tirer de cette constatation une autre conclusion : c'est que les injections intra-veineuses telles que nous les pratiquons ne sauraient être incriminées comme pouvant conduire à des résultats incertains, dépendant de cette façon de faire, puisque nous voyons que notre méthode n'exagère pas la toxicité, bien au contraire, et qu'elle n'a point, comme on le lui a reproché souvent, de toxicité propre ayant des origines diverses, mécaniques, chimiques ou autres. En un mot, nous croyons que ce dernier fait apporte une démonstration rigoureuse de l'exactitude scientifique de la méthode de recherche des toxicités que nous avons exposée ici à différentes reprises.

VI

SUR LA NUMÉRATION DES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE GLOBULES BLANCS DU SANG

Par M. J. JOLLY

Interne des hôpitaux, répétiteur à l'École pratique des Hautes-Études.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DU COLLÈGE DE FRANCE)

Pour évaluer la richesse du sang en globules blancs, on s'est d'abord et pendant longtemps contenté de compter les globules rouges et les globules blancs dans un ou plusieurs champs microscopiques et de rechercher les variations qui pouvaient exister dans la proportion des deux sortes de globules. Mais cette méthode pouvait conduire à des résultats erronés, puisqu'il suffisait que les globules rouges diminuent pour qu'on puisse croire ainsi à une augmentation des blancs, et que, comme on l'a montré[1], il peut se présenter des cas où il y ait diminution des rouges et des blancs et où le nombre des rouges diminuant plus que celui des blancs, on puisse ainsi conclure à une augmentation de ceux-ci.

Plus tard, lorsqu'on appliqua à cette recherche des procédés de numération exacts et pratiques, on ne se contenta plus de connaître le nombre des globules blancs par rapport aux rouges, mais on voulut savoir leur nombre absolu, c'est-à-dire leur nombre dans un volume connu de sang.

Dans ces dernières années, on a poussé plus loin cette analyse et on a cherché à évaluer dans quelle proportion se trouve,

1. MALASSEZ, *Société anatomique*, 1873, p. 14.

dans le sang, chaque espèce de globules blancs. Par l'augmentation ou la diminution d'une espèce dans différentes conditions physiologiques, ou dans un cas pathologique réalisé par l'expérience ou la clinique, on pouvait espérer recueillir quelques données sur la nature et les fonctions d'une catégorie spéciale de ces globules.

Quelle que soit l'opinion que l'on ait sur la réalité de ces différentes variétés, qu'on les considère comme des espèces vraiment distinctes, ou qu'on ne veuille y voir que des stades de l'évolution d'une espèce unique ou des changements tenant aux conditions du milieu, la question de savoir dans quelle mesure varient ces différentes formes n'en garde pas moins évidemment toute sa valeur. Un certain nombre de travaux ont été déjà faits dans ce sens. Mais l'on a procédé avec plus ou moins d'exactitude.

Certains auteurs se sont contentés d'apprécier sans numération l'augmentation ou la diminution d'une forme sur des préparations de sang sèches. Évidemment, ce qu'on veut ici, comme dans toutes les recherches de ce genre, c'est moins des chiffres absolument exacts que le sens vrai de la variation et une approximation de la grandeur de cette variation, mais l'on n'est jamais absolument sûr d'obtenir même ces seuls résultats par une évaluation d'emblée, à part les cas où il existe des variations assez considérables dans les proportions. D'autres auteurs ont fait des numérations, soit au moyen des appareils destinés à la numération quantitative des globules en ajoutant au sérum artificiel une petite proportion d'une substance capable de colorer les noyaux, soit en se servant de préparations de sang sèches. Cependant, dans ces recherches, il ne semble pas qu'on se soit préoccupé de savoir quel était le degré de précision que l'on pouvait atteindre avec les méthodes que l'on employait. Il est évident *a priori* que plus la numération sera faite sur un nombre plus grand de globules, plus les résultats trouvés se rapprocheront de la vérité : c'est là une simple application de la loi des grands nombres. Mais il s'agit de savoir à quel moment les résultats deviennent suffisamment exacts et quel est le degré d'approximation que l'on obtient suivant le nombre

total des globules passés en revue. En d'autres termes, quel est le nombre des globules à passer en revue nécessaire pour que l'on puisse affirmer que telle ou telle variation est bien réelle et ne rentre pas dans les limites des erreurs possibles?

MM. Malassez et Vignal s'étaient préoccupés de cette importante question dans leurs recherches sur les variations qualitatives des globules blancs du sang[1]. Sur les conseils de M. Malassez, j'ai repris cette étude en me servant des méthodes qu'il a employées :

A. Pour faire la préparation de sang;

B. Pour y compter les globules blancs;

C. Pour évaluer le degré d'exactitude que l'on peut atteindre.

Ces méthodes ont été indiquées en détail par lui dans ses cours, mais n'ont pas encore été publiées que je sache.

A. *Préparation de sang.* — Le sang est étalé en couche mince sur lame au moyen du dos d'une lame rodée. Il faut peu de sang; de cette façon l'épaisseur de la couche de sang aura plus de chances d'être régulière. Si le sang est étalé irrégulièrement, il existera des points nombreux où la numération ne pourra être faite parce que les globules seront trop serrés et que la fixation en aura été imparfaite; s'il se trouve, comme cela est en effet le plus souvent, que la proportion des différentes formes ne soit pas la même dans les points où la numération est ainsi impossible et dans ceux où elle sera faite, les résultats seront nécessairement faussés. Il importe d'agir vite dans l'opération qui consiste à recueillir le sang, à le déposer sur la lame et à l'étaler; avec une évaporation minimum, il y aura en effet plus de chances que les globules blancs soient répartis sur la préparation de la même manière que dans le sang; on peut quelquefois remarquer en effet que les globules appartenant à une même catégorie ont quelque tendance à se grouper.

Pour obtenir la dessiccation rapide du sang, la lame est agitée rapidement à l'air libre ou à quelque distance d'une

1. Ces recherches ont été interrompues par la maladie et la mort de M. Vignal. Les documents des premiers résultats que ces auteurs avaient obtenus ont été perdus (Cf. Malassez, *Société de biologie*, 1893, p. 969).

flamme, mais il faut que la préparation ne subisse jamais que l'action d'une chaleur très modérée. La fixation est avantageusement obtenue par l'action de certains réactifs. Si l'on ne veut pas conserver les globules rouges, on peut tremper la préparation dans l'alcool au tiers simple ou acétifié (Malassez), qui dissout l'hémoglobine. Si l'on tient à conserver les globules rouges, on peut soumettre la préparation à l'action des vapeurs d'acide osmique : on dépose la lame sur l'ouverture d'un flacon à col large contenant quelques gouttes d'une solution à 1 p. 100 de ce réactif. Mais plus simplement on obtient une fixation plus précise encore en trempant la lame dans une solution d'acide chromique à 1 p. 100 (Malassez). Le passage dans la solution d'acide chromique doit être instantané; une action prolongée de ce réactif gênerait la coloration; dès que la lame a été retirée de la solution chromée on la lave longtemps dans l'eau distillée puis dans l'eau filtrée.

Nous n'insisterons pas sur les nombreux procédés de coloration que l'on peut employer; pour les recherches que nous avions en vue ici, nous nous sommes contentés de l'hématéine et de l'éosine. Pour obtenir des résultats comparables, il importe d'opérer toujours de la même façon pour la confection de la préparation; ceci est vrai non seulement pour la manière de recueillir le sang, de l'étaler, de le fixer, mais aussi pour sa coloration. Ainsi la manière dont le noyau et le protoplasma se comportent vis-à-vis des réactifs colorants est un des éléments de distinction des globules. Ehrlich a montré l'importance de cette propriété élective du protoplasma pour certains réactifs colorants. Il faudra donc faire agir ceux-ci avec une délicatesse et une constance suffisante pour obtenir toujours les mêmes nuances dans ces réactions. C'est ainsi qu'en employant l'éosine, on obtiendra une élection délicate et capable de donner des renseignements utiles si l'on a fait agir ce réactif de telle façon que le protoplasma des grands globules mononucléaires et polynucléaires ne soit pas teinté du tout ou le soit très légèrement. Dans une pareille préparation, s'il se trouve des globules à granulations éosinophiles, ils ne pourront passer inaperçus.

B. *Dénombrement des différentes variétés de globules blancs.* — Examinons maintenant les procédés de numération. Puisque les résultats de la numération seront d'autant plus exacts que l'on aura passé en revue un plus grand nombre de globules, le but à atteindre est donc de pouvoir examiner avec le minimum de temps et d'efforts une grande étendue de la tache de sang. L'emploi d'une platine mobile donnant des mouvements antéro-postérieurs et latéraux étendus réalise ces conditions. Mais il importe d'avoir des points de repère afin de ne pas compter deux fois le même globule. Pour arriver à ce résultat nous avons employé plusieurs méthodes.

Voici un premier procédé. Il consiste essentiellement dans l'emploi d'une lamelle de verre portant des divisions verticales et horizontales espacées de $0^{m},0002$. Tous les millimètres, dans les deux sens, le graveur a passé un trait, de telle sorte que la surface de la lamelle se trouve divisée en un certain nombre de carrés de $0^{m},001$ de côté, séparés les uns des autres de $0^{m},0004$ et divisés chacun en 25 petits carrés de $0^{m},0002$. La lamelle est lutée sur la lame simplement avec une goutte de paraffine déposée aux quatre coins; la préparation est montée dans la glycérine ou dans l'eau, mais la réfringence moindre de l'eau est préférable pour apprécier les détails de structure. Il suffit alors de placer la préparation sur la platine mobile et de compter les globules dans les différents carrés de la lamelle en les faisant passer successivement dans le champ du microscope. Ce procédé a l'avantage de donner des points de repère faciles; il permet de retrouver sans trop de peine un globule pour l'examiner de nouveau et le comparer à un autre. C'est cette méthode qui a été employée pour les calculs qui vont suivre.

Mais il en est d'autres plus simples et donnant des résultats aussi précis. On peut se servir en effet d'un micromètre oculaire; la préparation est disposée sur la platine mobile et on la fait avancer dans le sens antéro-postérieur. On compte les globules qui se trouvent dans le champ du microscope au moment où ils dépassent la ligne transversale du micromètre oculaire. Lorsqu'on a compté toute une rangée ver-

ticale, on fait avancer la préparation dans le sens transversal, en prenant comme point de repère un globule blanc ou rouge, situé juste à celle des extrémités du champ du microscope qui est opposée au sens dans lequel se meut la préparation; c'est ce globule que l'on reporte, au moyen de la vis de la platine, à l'autre extrémité du grand diamètre transversal du champ. Il peut arriver que l'on soit obligé d'interrompre la numération. L'emploi d'un micromètre dont les grandes divisions ne dépassent les autres que d'un seul côté aura l'avantage de donner un point de repère indiquant, lorsqu'on reprendra la numération, quel était le sens dans lequel on faisait mouvoir la platine. On aura convenu, par exemple, de faire arriver toujours les globules par le côté des grandes divisions. Il suffira, à l'extrémité de chaque course antéro-postérieure ou transversale de faire faire à l'oculaire un tour complet. Un oculaire ordinaire portant seulement un fil traversant son diamètre excentriquement pourra, il est vrai, parfaitement servir, mais le micromètre oculaire permettra de noter du même coup le diamètre des globules blancs; non seulement le diamètre est un des éléments de classification de ces globules en catégories, mais le diamètre moyen des globules blancs peut varier avec les différents sangs.

Le champ du microscope étant circulaire, il en résulte que les globules situés à ses extrémités équatoriales ne passent sous les yeux de l'observateur que pendant un temps très court; il peut donc arriver qu'ils échappent à l'attention et que leur oubli fausse ainsi les proportions trouvées. Pour cette raison, M. Malassez emploie et nous a conseillé un oculaire portant un diaphragme carré; tous les globules, à quelque endroit du champ qu'ils soient situés, décrivent alors dans le champ une course égale.

Nous ne nous sommes préoccupé ici que de rechercher une méthode exacte. Aussi avons-nous adopté pour les globules blancs une classification simple correspondant à des types bien tranchés et assez faciles à distinguer.

Ce sont d'abord les petits mononucléaires (lymphocytes de quelques auteurs) déterminés par leur diamètre très inférieur à celui des autres globules blancs, par leur forme irréguliè-

rement arrondie, leur gros noyau sphérique vivement coloré, par leur protoplasma clair et très peu abondant; puis les grands mononucléaires, reconnaissables à leur grande taille, à leur noyau sans divisions, grand et mal coloré, à leur protoplasma clair ou légèrement granuleux mais prenant mal l'éosine, à leur forme quelquefois arrondie, mais souvent ovalaire ou étalée comme une sorte de membrane. Une troisième catégorie, la plus nombreuse, à noyau, bourgeonnant en multiple (globules polynucléaires, leucocytes proprement dits), est nettement distinguée par les caractères de son noyau polymorphe, multiple, présentant un nombre plus ou moins grand de lobes et se colorant bien, par son protoplasma légèrement coloré par l'éosine, par sa forme régulièrement arrondie. Une quatrième catégorie est formée par les globules à granulations éosinophiles d'Ehrlich.

C'est cette classification qui a été adoptée par M. Metchnikoff[1]. Nous nous y tiendrons ici. Mais elle est évidemment un peu schématique et ne tient pas compte des nombreuses formes intermédiaires. C'est ainsi qu'entre les petits et les grands mononucléaires, il existe toute une série de globules qui, par leur forme arrondie, leur protoplasma très peu abondant, leur gros noyau sans divisions, vivement coloré, se rapprochent de la première catégorie, mais s'en éloignent par leur taille plus grande. C'est ainsi qu'il existe des globules polynucléaires de grande taille, à noyau se colorant moins vivement que celui des autres, de sorte qu'on peut observer à ce point de vue un certain parallélisme entre les mono- et les polynucléaires, dans les deux catégories une grande taille correspondant à un noyau peu coloré (Malassez). Jusqu'au jour où l'on saura exactement quelle est la véritable parenté qui unit toutes ces espèces intermédiaires il sera nécessaire d'en tenir compte dans les recherches.

Une dernière question nous reste à étudier. Quels sont les points de la tache de sang qu'il faut examiner? Si la répartition des différentes formes se faisait d'une manière égale sur toute l'étendue de la tache, le point à choisir importerait

1. Metchnikoff, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, 1892, p. 131.

peu. Mais il n'en est pas toujours ainsi. Presque constamment, les globules blancs sont plus nombreux aux extrémités de la préparation et sur les bords qu'au centre, et le plus souvent, en ces points et surtout aux extrémités de la tache de sang, la proportion des polynucléaires augmente. Il faudra donc faire en sorte que le point qu'on examinera ne comprenne pas exclusivement une portion du centre ou des bords de la tache; on aura une mesure à peu près équitable en choisissant au milieu de celle-ci une bande verticale ou horizontale qui en occupera toute l'étendue.

C. *Évaluation du degré d'exactitude que l'on obtient suivant le nombre de globules blancs passés en revue. Limite des erreurs.* — Nous avons employé pour cette recherche une méthode analogue à celle dont s'était servi M. Malassez pour apprécier l'étendue des erreurs possibles dans la numération des globules rouges et dans la mensuration de leur diamètre moyen[1]. Elle consiste dans les opérations suivantes :

1° Passer en revue un nombre très considérable de globules blancs contigus et établir la proportion des différentes formes. L'expérience montre qu'en comptant 1 000 globules, on obtient les mêmes résultats que si l'on comptait tous les globules contenus dans la tache de sang, avec des erreurs insignifiantes (de 0,1 à 1 p. 100 environ). On obtient ainsi la proportion vraie du sang examiné.

2° Ranger, au fur et à mesure de la numération, ces 1 000 globules en groupes successifs de plus en plus nombreux de 50, 100, 200, etc.

3° Évaluer dans chacun de ces groupes la proportion en pourcentage des différentes variétés de globules blancs.

4° Évaluer le degré d'exactitude que l'on obtient suivant le nombre des globules blancs passés en revue, et voir quel est le nombre qu'il faut choisir pour que le résultat soit suffisamment approché de celui que l'on obtient avec 1 000 globules.

Les résultats de ces différentes opérations peuvent être facilement représentés par des graphiques. Les lignes verti-

1. MALASSEZ, Cours du Collège de France, 1893, et exposé de titres, p. 40.

cales indiquent les résultats obtenus avec des groupes de globules blancs de plus en plus nombreux, 50, 100, 200, etc. La ligne horizontale médiane représente la proportion obtenue en comptant 1 000 globules, c'est-à-dire, comme nous l'avons vu, une proportion que l'on peut considérer comme vraie. Les lignes horizontales sus-jacentes à la médiane indiquent les différences maxima supérieures à la moyenne; ces différences sont exprimées en pourcentage. D'une façon analogue, les lignes horizontales sous-jacentes indiquent les écarts maxima en moins, exprimées en pourcentage.

Nous avons d'abord divisé les globules blancs en deux catégories seulement, comprenant, la première, tous les mononucléaires, la seconde, les polynucléaires. Nous avons fait sur une même préparation la numération d'un assez grand nombre de séries de 50 globules, *a*, *b*, *c*, etc. Les écarts trouvés ont été (en ramenant la proportion à 100) sur une préparation de sang normal par exemple, pour les mononucléaires, de 20,6 à 38,8 et de 61,2 à 79,4 pour les polynucléaires. Sur des séries de 100 contiguës *a'*, *b'*, *c'*, etc., les écarts trouvés ont été de 24 à 36 et de 64 à 76 et ainsi de suite; les écarts maxima sont indiqués par le tableau suivant :

	Mono.		Poly.	
	Min.	Max.	Min.	Max.
Séries de 50	20,6	— 38,8	61,2	— 79,4
— de 100	24	— 36	64	— 76
— de 200	29	— 34	66	— 71
— de 300	29,3	— 31,3	68,6	— 70,6
— de 400	295,	— 31,5	68,5	— 70,5
— de 500	30,3	— 31,2	66,8	— 69,7

Enfin, sur 1 000 globules contigus, on obtient la proportion de 30,75 mononucléaires et 69,25 polynucléaires. Ces résultats sont exprimés en pourcentage par des courbes (fig. I).

Prenons par exemple les courbes des mononucléaires. Les chiffres extrêmes trouvés sur de nombreuses séries de 100 sont 24 et 36. Le chiffre vrai ou considéré comme tel est 30,75; les écarts maxima sont donc + 5,25 et — 6,75. Mais ces chiffres n'expriment les écarts que par rapport à 30,75. En faisant 30,75 égal à 100, ces écarts deviennent

+ 17,2 et — 22 qui expriment en pourcentage les erreurs possibles en plus ou en moins.

L'observation de cette figure nous montre que le resserrement des deux courbes inférieure et supérieure d'une même catégorie de globules n'est pas proportionnel, mais inversement progressif, et que l'angle formé par les deux lignes avec l'horizontale, à un certain moment, diminue plus brus-

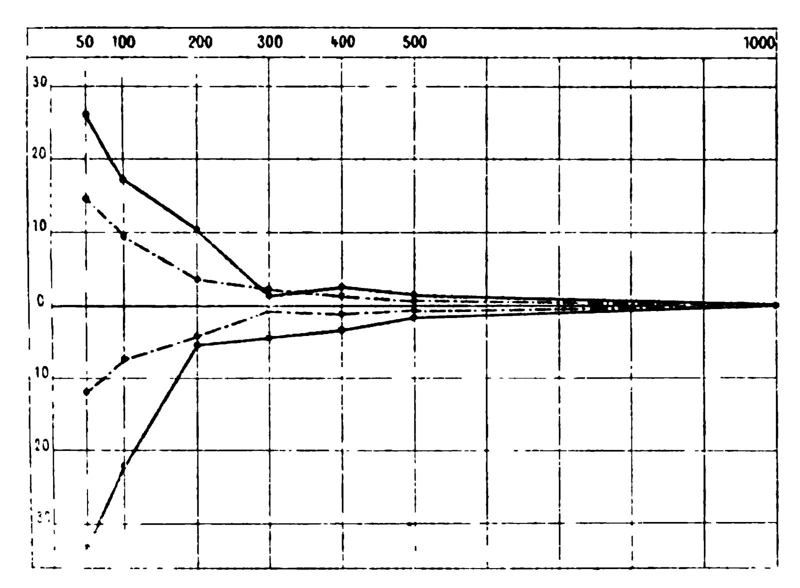


Fig. I. — Résultats des numérations faites en divisant les globules blancs en deux catégories. En traits pleins, courbes des mononucléaires, en traits pointillés, courbes des polynucléaires. Les lignes verticales expriment le nombre des globules blancs passés, en revue. Les lignes horizontales indiquent les écarts pour 100 en plus ou en moins.

quement. On voit qu'ainsi, tandis qu'entre 50 et 300 la progression vers le chiffre vrai est extrêmement rapide, de 300 à 500 le progrès vers la vérité est insignifiant. Ceci nous indique donc que si l'on veut se contenter de savoir quelle est la proportion des mononucléaires réunis et des polynucléaires, il conviendra de passer en revue 300 globules contigus; l'on n'aura de cette façon en chiffres ronds que des erreurs de 2 — 4 p. 100 en plus ou en moins pour les mononucléaires et de 1 — 2 p. 100 pour les polynucléaires. En

effet, si les courbes des polynucléaires sont presque calquées sur celles des mononucléaires, les écarts sont toujours moins grands, ce qui se comprend bien puisque les polynucléaires sont, dans un sang normal comme celui que nous avons pris pour exemple, plus de deux fois plus nombreux; il est tout naturel que les erreurs soient plus petites. Mais le resserrement des deux courbes supérieure et inférieure se trouve au même point pour les deux catégories de globules; le chiffre 300 convient donc bien pour cette numération.

Évidemment, si l'on ne veut qu'une approximation moins grande, si l'on accepte des erreurs de 10 en plus ou en moins par exemple, on pourra ne compter que sur 200, puisque l'écartement des deux courbes au niveau de 200 n'atteint que 16, et ainsi de suite. Cela peut être intéressant à savoir dans tel cas particulier et faire gagner beaucoup de temps lorsqu'on ne veut qu'un résultat approché, mais pourtant concluant. Supposons un sang dans lequel on trouve, en comptant sur 100 globules contigus, la proportion normale renversée. Au lieu de 30 mononucléaires et 70 polynucléaires on obtient par exemple 70 mononucléaires et 30 polynucléaires. Or, les courbes nous montrent que les écarts maxima au niveau de 100 sont, pour les mononucléaires, 39, pour les polynucléaires, 18; on pourra affirmer, non seulement que dans ce sang les mononucléaires ont augmenté et les polynucléaires diminué, mais que la proportion habituelle est renversée. On pourra affirmer ce résultat, parce que la différence entre les chiffres trouvés et les chiffres que l'on obtient habituellement dans un sang normal (70 — 30 = 40) est plus grande que les erreurs maxima possibles 39 et 18.

Les courbes suivantes (fig. 11) ont été établies de la même façon. Elles expriment les résultats des numérations faites en tenant compte des quatre catégories de globules blancs dont nous avons parlé. Seulement les globules éosinophiles n'ont pas été représentés sur ces courbes. En voici la raison. Sur la préparation que nous avons prise pour exemple, la numération faite sur 1000 globules contigus a

donné une proportion de 2 p. 100. Or, sur un grand nombre de séries de 100,

Nous avons obtenu des écarts de	0 — 6
Sur des séries de 200	0 — 5
Sur des séries de 300	0 — 4
Sur des séries de 400	2 — 3,5
Sur des séries de 500	1 — 3

Ce qui donne, en pourcentage, les écarts suivants :

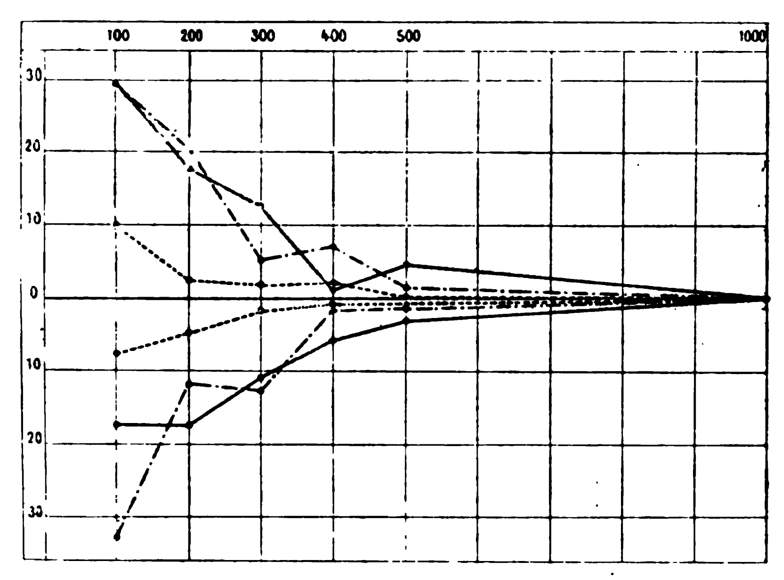


Fig. II. — Résultats des numérations faites en divisant les globules en trois catégories.

Courbes des petits mononucléaires.
Courbes des grands mononucléaires.
Courbes des polynucléaires.

0 — 300, 0 — 250, 0 — 200, 100 — 175, 50 — 150, écarts infiniment plus grands que pour toutes les autres catégories de globules et impossibles à représenter à la même échelle. Les erreurs possibles sont donc pour les globules éosinophiles infiniment plus considérables que pour les autres catégories, puisqu'en passant en revue 400 globules blancs, l'erreur maximum possible sera de 175 p. 100 pour les éosinophiles, tandis qu'elle ne sera que de 3 pour les polynu-

cléaires et 9 pour les grands mononucléaires, toujours sur la préparation que nous avons prise pour exemple. Ceci est une conséquence nécessaire du petit nombre des globules éosinophiles dans le sang et serait vrai pour toute autre catégorie aussi peu nombreuse.

Dans une numération, pour conclure à leur augmentation ou à leur diminution, il faudra donc trouver des différences plus considérables que les erreurs maxima possibles, erreurs dont les chiffres précédents peuvent donner une idée.

En ne tenant compte que des trois autres catégories de globules, voici ce que nous avons obtenu. Nous avons d'abord, sur la même préparation que tout à l'heure, compté une nouvelle série de 1000 globules. Cette numération, faite sur des globules différents, donne un résultat identique : 30,9 mononucléaires et 69,1 polynucléaires (au lieu de 30,75 et 69,25). On peut donc considérer comme vraies ces proportions. Les mononucléaires se divisent en 8,5 petits et 22,4 grands.

Le tableau suivant indique les écarts maxima obtenus :

	Mono.				Poly.	
	Petits.		Grands.			
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Séries de 100. . .	7 —	11	15 —	29	64 —	76
— de 200. . .	7 —	10	20 —	27	66 —	71
— de 300. . .	7,6 —	9,6	19,6 —	23,6	68,3 —	70,6
— de 400. . .	8 —	8,6	22 —	24	68,5 —	70,5
— de 500. . .	8,2 —	8,9	22,2 —	22,6	68,8 —	69,4

Ces résultats sont exprimés par des courbes (fig. II). L'observation de ces courbes nous montre que leur allure générale est identique, et que le nombre des globules à passer en revue pour avoir une approximation suffisante semble devoir être ici de 400. Pour les polynucléaires seuls cependant, on a déjà avec le chiffre 300 un résultat aussi approché qu'avec 400. Les courbes du reste peuvent donner une idée du degré d'approximation que l'on obtient avec les différents chiffres pour chaque catégorie :

En résumé, l'étendue des erreurs possibles diminue au fur et à mesure que les résultats sont établis d'après un

nombre de globules blancs plus considérables passés en revue. Mais cette diminution n'est pas régulièrement proportionnelle et il arrive un moment où les écarts maxima peuvent être pratiquement négligés. Le calcul montre que ce point correspond à 300 quand on divise les globules en deux catégories et à 400 quand on les divise en trois. Un calcul semblable montrerait que c'est un chiffre plus élevé encore qu'il faudrait prendre, si l'on voulait faire des catégories plus nombreuses

CONCLUSIONS

1° Seul l'examen des préparations de sang sèches fixées avec soin, et surtout faites toujours par le même procédé, pourra donner des résultats exacts quand on veut rechercher les variations dans la proportion des différentes formes des globules blancs.

2° A part les cas où une catégorie, surtout une catégorie peu nombreuse habituellement, augmente dans des proportions assez considérables, un simple examen sans numération ne pourra pas permettre de conclure avec certitude à l'augmentation ou à la diminution d'une forme.

3° Comme nombre total des globules à passer en revue, le nombre 300, quand on ne veut faire que deux catégories, et 400 quand on divise les globules en trois catégories (sans tenir compte des éosinophiles), permettra d'obtenir des résultats très voisins de la vérité avec des erreurs maxima de 4 p. 100 environ en plus ou en moins.

4° Non seulement il importe que les préparations soient faites par une méthode constante, mais il faut tenir compte, dans la numération, des causes d'erreur que nous avons indiquées et en particulier de l'inégale répartition possible des différentes formes sur la surface de la lame.

HISTOIRE ET CRITIQUE

HISTOIRE DE LA VIE DES GERMES DE LA MALARIA HORS DU CORPS HUMAIN

Par M. **Patrick MANSON**

Dans ses *Croonian Lectures* sur le climat et la fièvre des Indes, sir J. Fayrer, en 1882, après avoir fait allusion à la récente découverte de Laveran d'un élément parasitaire dans le sang des paludéens, disait que nous semblions être sur la voie de la découverte des causes du paludisme et qu'il fallait, avec grand intérêt, suivre toutes les investigations sur ce sujet.

Aujourd'hui, toutes les investigations, toutes les recherches ont montré la réalité de la grande découverte de Laveran. Découverte qui, pendant de longues années, ne reçut que de bien faibles encouragements, même de la part de ses compatriotes. En effet, sauf Corre, Kelsch et Kiener et quelques autres, peu d'auteurs admettaient la réalité des hématozoaires du paludisme. Cependant, peu à peu les partisans de Laveran augmentèrent. C'était Richard en Algérie, Osler en Amérique, Carter aux Indes, Marchiafava en Italie. Enfin lorsque Golgi eut établi la relation étroite entre le cycle biologique du parasite et celui des phénomènes fébriles, la découverte fut définitivement établie.

Aussi actuellement, nul ne doute que le parasite de Laveran ne soit le véritable germe de la malaria et que sa prolifération dans l'organisme ne produise les phénomènes morbides de l'accès.

Mais Manson ne veut pas rappeler des faits déjà connus et il ne veut insister que sur une des phases de l'existence de la plasmodie malariale, la phase extra-humaine, si importante et pourtant un peu négligée. De cette étude doivent pourtant dépendre la prophylaxie réelle de la malaria et l'hygiène des pays chauds.

Bien que l'Angleterre soit un pays peu propice à un travail de ce

genre, Manson a pu néanmoins relater quelques faits intéressants.

Le parasite dans le sang humain. — Si l'on étudie le sang d'un homme atteint de fièvre tierce simple, on voit que pendant le frisson ou une heure auparavant, on y trouve des corps pâles, composés de 12 à 20 sphérules et renfermant des blocs de pigment noir. Ces corps séjournent à l'intérieur d'un globule rouge, car un examen attentif permet de découvrir fréquemment, à leur périphérie, un anneau fin où l'on décèle de l'hémoglobine. Si l'on colore un corps, on voit que chaque petite sphérule renferme un nucléole entouré d'une protoplasma plus clair. Outre ces corps, on en voit d'autres tout à fait analogues mais dépourvus de la zone d'hémoglobine, ce sont les mêmes parasites, mais ils se sont échappés du globule rouge qui les contenait et dès lors ils apparaissent comme brisés, les sphérules semblant indépendantes les unes des autres. Enfin, dans la même préparation, on peut voir de ces sphérules complètement isolées et flottant librement dans le sérum. Un examen plus attentif permettra encore de trouver sur certaines hématies de petites taches pâles, animées de mouvements amœboïdes plus ou moins vifs, et si l'on colore ces taches avec du bleu de méthylène, on constate l'existence d'un nucléole bleu foncé, entouré d'une zone protoplasmique mince et légèrement teintée. Examiné quelques heures plus tard, ce sang ne montrera plus ni les corps à sphérules, ni les sphérules isolées, ni les corps épi ou intra-globulaires; mais alors paraissent des masses amœboïdes pâles, à mouvements très actifs, dans lesquelles la coloration décélera encore un nucléole, mais périphérique, et un protoplasma toujours faiblement teinté mais en quantité plus notable.

Plus tard encore, on retrouvera ces mêmes corps, mais plus volumineux, plus pâles et contenant en outre un ou plusieurs grains d'un pigment noir ou très foncé, animé de mouvements. La coloration décèle toujours un nucléole, qui, cette fois, est vésiculeux et difficile à distinguer du protoplasma ambiant.

Enfin, quelques heures avant le futur accès, les grains de pigment semblent plus grossiers, leurs mouvements sont plus lents, le nucléole est presque indistinct et le pigment constitue le corps presque tout entier. Celui-ci d'ailleurs s'est, ou collecté au centre, ou disposé en lignes rayonnantes, ou disposé par petits groupes disséminés. Alors le frisson étant proche, on retrouve de nouveau les corps à sphérules, et si l'on renouvelle les examens lors des divers accès, toujours on retrouve les mêmes corps, aux mêmes époques et il faut bien conclure que chaque forme succède à une autre suivant un cycle régulier, presque mathématique. Le gros corps pigmenté intra-globulaire est le parasite mûr, les corps à sphérules sont le même parasite ayant des sporules qui se répandent ultérieurement dans le sang, s'attachent à des hématies, les pénètrent, et s'y développent aux dépens de l'hémoglobine qu'ils digèrent et excrètent sous forme de pigment.

Le cycle complet dure environ quarante-huit heures.

Telle est en résumé l'histoire de la vie du parasite tierce. Avec des variantes dans la durée du cycle, la couleur, la forme et les mouvements des parasites, on a une histoire identique pour les plasmodies de la fièvre quarte et pour celles des fièvres malignes.

Latence du parasite. — Comment expliquer cette latence des parasites, cette cessation et cette réapparition des phénomènes pyrétiques? On peut en effet rester des semaines, des mois, des années même sans accès paludéen, puis de nouveau survient une attaque aiguë et de nouveau aussi reparaissent dans le sang ces parasites, qui avaient depuis longtemps disparu du sang circulant. Le parasite a donc dû sommeiller : mais où, mais sous quelle forme? Quels agents, quelles circonstances ont provoqué son réveil, ont causé son sommeil? A toutes ces questions, la science ne peut répondre. Le jour où ces problèmes seront résolus, on connaîtra la thérapeutique et la prophylaxie de la malaria.

Existence du parasite hors du corps humain. Méthode d'investigations pour ces recherches. — Il est incontestable que ce parasite du paludisme vit hors de l'organisme humain, il est également certain qu'il n'est pas transmissible d'homme à homme, contrairement à ce qui a lieu pour le germe de la variole par exemple.

Comment trouver cette forme extra-humaine? Il y a deux voies ouvertes. On peut chercher au hasard dans la nature des germes ayant des analogies morphologiques ou autres avec la plasmodie malariale, puis s'efforcer de démontrer expérimentalement l'identité des deux germes. Mais une autre méthode consiste à supposer que le parasite, tel qu'on le trouve dans le sang humain, n'y subit qu'une phase de son existence et alors on s'efforcera de le suivre hors du corps humain.

Beaucoup de travaux ont été faits en suivant la première voie, on a exploré le sol, l'eau, l'air des régions paludéennes, on y a trouvé des myriades d'organismes inférieurs, et successivement Salisbury signalait ses palmelles, Balestra ses algues, Schurtz son oscillaria, Tommasi-Crudeli son bacille, etc.; mais toutes ces recherches ont été vaines et pourtant il est plus que probable que le microbe du paludisme pullule dans l'air, dans l'eau, dans le sol des régions à malaria.

Méthode suivie dans l'enquête actuelle. — C'est la deuxième voie qu'a suivie Manson.

Le parasite, dit-il, se multiplie chez l'homme pour une des trois raisons suivantes : 1° parce que l'homme est une résidence nécessaire à l'évolution et à l'existence du parasite comme espèce; 2° parce qu'ayant pénétré accidentellement chez l'homme le parasite y trouve un milieu adéquat à son existence et s'y maintient, bien que ce milieu soit peu favorable à la vie de l'espèce; 3° enfin le parasite a pu pénétrer dans le corps humain et y trouver non seulement un asile mais encore un terrain favorable à la propagation de l'espèce, bien qu'il puisse vivre en d'autres milieux. En un mot l'infection malariale peut être un exemple de parasitisme de choix.

Assurément l'homme n'est pas un milieu indispensable à la vie de l'espèce malariale, car il est des régions paludéennes où l'homme ne pénètre jamais ou très rarement, et de plus la malaria est rare dans les villes où les hommes abondent. Comme Blanchard l'a dit, la plasmodie préexiste à l'homme.

Une caractéristique du parasitisme accidentel est sa rareté extrême, ce n'est pas le cas pour la malaria et, de plus, dans le parasitisme accidentel, il n'y a d'ordinaire pas de reproduction du parasite. Or, non seulement le germe paludéen se multiplie chez l'homme, mais encore il peut après une latence plus ou moins longue de nouveau repulluler. Enfin, si la présence de l'hématozoaire du paludisme n'est qu'accidentelle chez l'homme, il faut conclure qu'il en est de même pour tous les membres de cette famille des hématozoaires dont le nombre va croissant chaque jour. C'est ainsi que Danilewsky a trouvé presque constamment dans le sang de certaines espèces d'oiseaux un hématozoaire très voisin de celui de l'homme. Si l'hématozoaire de l'homme n'est qu'accidentel, pourquoi n'en serait-il pas de même pour les autres? Si donc l'hématozoaire du paludisme n'est présent chez l'homme ni comme un accident, ni comme y traversant une phase indispensable de son existence, il faut bien conclure, puisqu'il se multiplie chez l'homme, qu'il y trouve un hôte alternatif qui lui convient et duquel il peut s'échapper pour propager son espèce. L'homme, en un mot, n'est qu'un milieu où le parasite peut vivre, mais le parasite n'est pas qu'un visiteur accidentel, c'est un parasite de l'homme et il s'y loge non pas seulement dans son propre intérêt mais dans celui de l'espèce à laquelle il appartient.

Manière dont le parasite s'échappe de l'homme. — Les parasites pour sortir du corps de leur hôte ont souvent des façons bizarres et compliquées, presque incroyables. Ainsi les parasites intestinaux se multiplient hors du corps de l'homme au moyen de leurs œufs déposés dans les fèces; les parasites du poumon confient leurs œufs ou leurs petits au mucus bronchique, etc. Quel procédé emploie l'hématozoaire de Laveran?

Si, ayant une préparation de sang paludéen sous le microscope, on prolonge l'examen pendant quinze ou vingt minutes au plus, on ne tarde pas à voir apparaître une nouvelle forme du parasite : le *corps flagellé* (dont suit la description). Manson n'a jamais trouvé ces corps dans le sang circulant, et, selon lui, ils n'apparaissent qu'un certain temps après que le sang est sorti des vaisseaux.

Quelle est donc la nature de ce corps, son époque d'apparition, son but, son interprétation? A un certain moment, si on examine le sang d'un paludéen atteint de fièvre tierce, bien que la plupart des corps intra-globulaires aient disparu, sans doute parce qu'après leur sporulation ils ont disséminé leurs spores, on peut néanmoins trouver encore quelques-uns de ces parasites intra-hématiques et si l'on s'attache à en

suivre un, il peut arriver qu'on le voie abandonner l'hématie et devenir un *corps sphérique libre*. De cette constatation on peut conclure que le corps sphérique libre n'est autre chose qu'un corps intra-globulaire qui a abandonné l'hématie qui le contient.

Il est possible à un moment donné qu'on voie le pigment de ce corps agité de mouvements violents, puis le corps lui-même se contournera, s'étirera, puis enfin brusquement surgiront de longs flagella. Tel est un des modes de formation des corps flagellés. D'autre part, si l'on a soin de fixer et de colorer rapidement le sang tiré du doigt d'un paludéen, jamais, quel que soit le nombre de lamelles ainsi préparées, on ne trouvera de corps flagellé, ce qui prouve bien que ces corps n'existent jamais dans le sang circulant.

Enfin si l'on examine le sang d'un paludéen qui a souffert pendant un temps plus ou moins prolongé de ces fièvres malignes, appelées bien à tort fièvres estivo-autumnales, outre les formes décrites jusqu'ici, on en rencontre encore une nouvelle : le *corps en croissant*, parasite qui ayant vécu dans un globule sanguin en a dévoré l'hémoglobine. Entre les deux cornes du croissant, on trouve, les unissant, une ligne fine, vestige du globule rouge.

Si l'on poursuit un certain nombre de ces croissants, on en verra quelques-uns, changeant brusquement de forme, devenir ellipsoïdes puis sphériques. Dans le croissant, il y a toujours du pigment immobile, et immobile il reste pendant cette première transformation, mais quand le croissant est devenu un corps sphérique, bientôt ce pigment manifeste des mouvements énergiques, qui le diffusent dans tout le protoplasma; en même temps, on voit le corps sphérique s'agiter lui aussi et tout à coup des flagella sont projetés à la circonférence.

Cette transformation si intéressante des corps sphériques et des croissants en corps flagellés est-elle due à un phénomène dégénératif ou est-elle une évolution vitale, une étape normale de la vie du parasite ?

Pour Manson, c'est la première phase de la vie extra-humaine de la plasmodie.

Le corps flagellé n'est pas une plasmodie dégénérée. — Blanchard, Labbé, Grassi, Marchiafava, Bignami et d'autres soutiennent que le corps flagellé est une forme dégénérée du parasite. Mais cette hypothèse, dit Manson, est bien difficile à admettre étant donné que d'ordinaire la vie se manifeste par le mouvement, la locomotion et que les formes si nettement définies indiquent plutôt une organisation parfaite qu'une dégénérescence. Enfin, Manson montrera que les flagella sont admirablement organisés pour atteindre un certain but propice à la conservation de l'espèce plasmodie.

C'est surtout quand le sang se coagule, se refroidit, meurt en un mot, qu'on voit paraître ces flagella à mouvements convulsifs, agoniques, font remarquer les dégénérationistes; quant aux oscillations

pigmentaires, ils les expliquent par les mouvements browniens. Mais on objecte que cette température inférieure à celle du corps humain est une condition essentielle pour que cette forme spéciale du parasite puisse se développer. Quant aux mouvements browniens, jamais il ne sont aussi réguliers, aussi étendus que ceux du pigment dans les parasites au moment de leur transformation.

Il n'y a qu'un petit nombre de corps sphériques ou en croissant qui se transforment en corps flagellés: donc, disent les dégénérationistes, c'est une métamorphose accidentelle, exceptionnelle. Mais, dit Manson, outre que l'observation microscopique est peu favorable à l'exactitude de cette numération, il faut bien reconnaître que les conditions de développement des parasites sont peu favorisées par leur séjour entre deux lames de verre qui les compriment.

Les corps flagellés sont en somme rarement observés, ajoutent les dégénérationistes, il serait donc bien surprenant que cette forme représente une étape normale de la vie du parasite. Mais Mannaberg, un des premiers, a soutenu qu'il était peu de cas où, après une observation attentive, on ne puisse découvrir des corps flagellés, et Manson est du même avis.

Enfin, ce développement des flagella serait trop brusque, trop rapide, pour être attribué à un processus de développement, disent les dégérationistes. Ce à quoi Manson répond que la formation des flagella est non pas un processus de développement à proprement parler, mais plutôt une naissance dont le processus est toujours rapide, violent.

Thayer et Hewetson ont admirablement combattu dans le sens de Manson, et Laveran, Mannaberg, Danilewsky, Dock, Coronado, etc., se sont opposés à la théorie dégénératrice. Pour Manson, l'examen attentif d'un corps à flagella suffit pour se convaincre qu'on a affaire à toute autre chose qu'à un parasite dégénéré, à un pseudo-cadavre.

Fonctions des corps flagellés. — On voit donc que les corps flagellés dérivent toujours d'un corps intra-globulaire, car les croissants sont évidemment des corps intra-hématiques, qui ne sont pas devenus sporulés pour des raisons inconnues; un biologiste peut-il dire pourquoi un embryon devient mâle et un autre femelle? Pour Manson le corps flagellé est d'ailleurs une plasmodie sporulée, dont les spores ont pris la forme de flagella dans un but déterminé et intéressant la vie extra-humaine du parasite. Une preuve à l'appui de cette opinion, c'est qu'on voit des corps sphériques dérivant de croissant ne pas donner de flagella et se transformer en corps sporulés, en corps en rosettes. Les flagella seraient donc l'analogue des sporules, mais dans un cas la sporule serait intra-plasmodique, dans l'autre extra-plasmodique ; la première est destinée à donner des parasites intra-humains, les autres, des parasites extra-humains, mais tous deux ont pour fonction la conservation de l'espèce.

Détails sur le mode d'échappement du parasite. — Tout parasite pour

s'échapper du corps de son hôte a quatre méthodes : il peut s'échapper grâce à ses propres efforts, ou grâce à ceux de son hôte, ou avec l'aide de quelque agent extérieur ou enfin par le fait de la décomposition *post mortem* de l'organisme qui lui donnait asile.

Il est peu probable, il est même impossible d'admettre que la plasmodie quitte le corps humain par ses propres efforts ou grâce à nos efforts personnels (excreta, hémorragie). Il ne reste donc que les deux derniers procédés d'évasion de l'organisme.

La théorie du moustique. — Cherchant quel pouvait bien être l'agent extérieur qui enlevait la plasmodie, Manson pensa, comme Laveran l'avait antérieurement dit, que la plasmodie étant un parasite sanguin passif, elle devait s'échapper de notre corps comme le font par exemple les parasites musculaires passifs, qui, d'ordinaire, sont ingérés par les carnivores. La plasmodie devait donc être avalée par quelque *suceur de sang :* la punaise, la mouche, le pou, la sangsue, le moustique.

La distribution géographique de la malaria et d'autres considérations appellent l'attention sur les moustiques. Ne sait-on pas en effet que fréquemment malaria et moustiques se rencontrent dans les mêmes régions marécageuses.

Analogie avec la filaire. — En outre, Manson avait depuis longtemps remarqué des analogies de structure, d'exigences, de coutumes entre la plasmodie et la filaire, parasite dans la vie duquel le moustique joue un rôle si important. Plasmodie et filaire sont en effet des parasites sanguins et doivent pour continuer la vie de l'espèce quitter le corps humain. La filaire a une gaine protectrice, la plasmodie a pour gaine l'hématie. La filaire est ainsi enveloppée afin de l'empêcher de sortir des vaisseaux sanguins, ce qui lui permettrait de se réfugier dans les tissus ambiants où les moustiques ne pourraient plus la recueillir. La filaire a une armature orale très puissante, qui semble toujours disposée à travailler, la gaine protectrice empêche l'emploi inutile et prématuré de cette armature, qui plus tard sera très utile. De même la plasmodie est enfermée dans le globule rouge, car si elle était libre dans le sang, elle serait mangée par les phagocytes. La filaire est enfermée pour empêcher son suicide, la plasmodie, [pour prévenir son meurtre. La nature a engainé ces deux parasites dans le même but : la conservation de l'espèce.

La gaine de la filaire est toujours facile à démontrer, il n'en est pas toujours de même pour celle de la plasmodie ; néanmoins on peut parfois apercevoir la plasmodie au moment même où elle laisse son globule rouge engainant. Dans le croissant d'ailleurs, le reste du globule rouge enveloppant est facile à déceler et Manson a vu dans un cas un double croissant, et alors on apercevait entre les deux demi-lunes un petit espace rempli par de l'hémoglobine très pâle.

La phagocytose et le parasite de la malaria. — Tant que le parasite paludéen reste inclus dans l'hématie et tant que celle-ci n'est pas trop

profondément altérée, le parasite est à l'abri du phagocyte; mais dès qu'il est à maturité, qu'il devient libre et qu'il flotte dans le sérum, il devient une proie facile pour les phagocytes; mais jamais Manson n'a vu un parasite intra-globulaire ingéré par un macrophage: par exemple jamais on ne trouve un croissant dans l'intérieur d'un phagocyte; on y trouve fréquemment au contraire des corps flagellés.

Filaire et plasmodie quittent donc leur gaine lorsqu'il s'agit de s'échapper de leur hôte.

Comment s'échappe la filaire de sa gaine. — Pour étudier ce mécanisme, il faut placer le sang contenant des filaires dans un endroit frais, au besoin sur de la glace; après quelques heures, on examine au microscope et à la température de la chambre. Alors on voit la filaire refroidie, engourdie, récupérer peu à peu ses mouvements actifs, mais en outre des mouvements de frétillement qu'on rencontre en tous temps chez la filaire normale, on constate bientôt que le parasite est animé de mouvements d'une espèce tout à fait particulière et différant complètement du frétillement habituel. En effet, la filaire s'agite dans son sac avec l'intention bien évidente de le rompre. Le froid auquel le sang a été soumis a eu pour effet de chasser l'hémoglobine des globules rouges pour se diffuser dans le sérum, qui par suite s'est épaissi, et cet épaississement du liquide favorise ou même provoque la sortie de la filaire. Dès que celle-ci a laissé son enveloppe, on la voit parcourir le champ du microscope : la locomotion a remplacé le frétillement stationnaire.

Nous avons vu de même que le croissant, retiré de la circulation, reste sans mouvement dans son enveloppe, mais dès qu'il a rompu sa capsule et qu'il devient libre, il se transforme en corps flagellé qui jouit de mouvements de locomotion.

Manson croit que la gaine filarienne a pour but d'éviter l'usage de l'armature orale de la filaire, afin que celle-ci ne puisse s'échapper dans les tissus voisins où l'*ami moustique* ne pourrait plus la recueillir. Mais dès que le moustique a introduit dans son estomac la filaire avec du sang ambiant, celui-ci se trouvant alors dans les mêmes conditions que lors de l'expérience du refroidissement, la filaire quitte sa capsule. Elle doit alors abandonner l'estomac du moustique afin de pénétrer dans les muscles du thorax de l'insecte, car c'est là seulement qu'elle peut achever sa métamorphose. Elle doit donc parcourir tout l'estomac, ce qui lui est facile grâce à ses mouvements de locomotion, puis quand elle a atteint la paroi stomacale, grâce à son armature orale intacte, elle va la perforer et finalement se loger dans les muscles thoraciques.

Comparaison de la filaire et de la plasmodie. — Comme la filaire, la plasmodie est engainée par le globule rouge; comme la filaire, elle laisse son enveloppe à un moment donné et jouit alors de mouvements réels au lieu de simples oscillations. Comme pour la filaire, le moustique sera pour la plasmodie un agent libérateur.

Suivons le germe malarial dans l'estomac du moustique et supposons que le suc gastrique ne le tue point ou du moins respecte certaines de ses formes. Les sporules vont mûrir et se séparer. Qu'arrivera-t-il alors?

Dans l'intérêt de la vie de l'espèce plasmodiaire, quel but vont remplir ces spores, qui sont sans mouvement, qui ne sont plus protégées par les hématies, qui ne peuvent même plus chercher à s'y réfugier puisque ces hématies ont perdu leur hémoglobine? Si elles sont vivantes, ces spores seront dévorées par les phagocytes; si elles sont mortes, le suc gastrique les digérera.

Si donc, en l'estomac du moustique, la sporulation s'accomplissait comme à l'ordinaire, ce serait la mort de l'espèce psalmodie. Mais, de même que la nature, pour sauver la filaire, lui a donné la propriété de se mouvoir rapidement dans l'estomac du moustique quand elle a perdu sa capsule, de même aussi elle a donné aux flagella ou *spores flagellées* des mouvements rapides afin de pouvoir échapper aux phagocytes et gagner une retraite favorable. Si donc l'hypothèse faite plus haut est vraie, dès que le sang malarial sera introduit dans l'estomac du moustique, immédiatement les croissants et les autres formes de l'hématozoaire qui produisent les corps flagellés devront se transformer immédiatement en corps flagellés. C'est en effet précisément ce qui arrive, comme on le verra bientôt.

Il semble même que la nature ait pris encore plus de précautions que dans le cas de la filaire, car il faut à celle-ci plusieurs heures pour quitter sa gaine, tandis que le processus flagellaire survient presque aussitôt que le sang a cessé d'être circulant et est introduit dans l'estomac du moustique, où cependant la coagulation ne se produit pas, mais où néanmoins l'épaississement du sang, conséquence de la transsudation de l'hémoglobine, est assez intense pour provoquer la formation flagellaire, mais non suffisant pour entraver les mouvements des flagella libres.

Mais pourquoi cette mobilité des flagella? La réponse est la même que pour la filaire, qui doit abandonner l'estomac afin d'aller chercher sa cellule d'élection. De même la spore flagella va parcourir l'estomac du moustique et en traverser la paroi.

Les mouvements des flagella sont en effet de trois ordres différents: 1° ils ont un mouvement *ondulatoire* analogue à celui des spirilles et qui sert à la locomotion; 2° un mouvement *oscillatoire* rapide, sorte de mouvement brisant qu'on voit se produire, que le flagellum soit ou non attaché à sa sphère d'origine. Ce mouvement est plus spécialement observé quand le flagellum rencontre sur son parcours un obstacle quelconque, globule rouge ou autre. On voit alors le petit filament se redresser tout à coup, puis manifester ce mouvement vibratoire comme s'il voulait perforer le corps devant lequel il se trouve; 3° il y a enfin un troisième ordre de mouvement, celui d'enroulement, que Manson n'a jamais observé que sur les flagella libres.

Tous ces types de mouvement sont sous la dépendance des exigences du parasite flagellaire : le mouvement ondulatoire, natatoire le transportera jusqu'aux parois de l'estomac du moustique, le mouvement vibratoire lui permettra de perforer cette paroi, que la filaire perçait, grâce à son armature orale. Enfin le 3e mouvement, dit d'enroulement, serait un mouvement d'attente : quand le parasite a atteint son refuge définitif, il s'enroule sur lui-même pour attendre d'ultérieurs changements d'un caractère plus passif.

Telles sont les analogies intimes et remarquables entre l'histoire biologique des filaires et des plasmodies malariales. Mais à ce moment, cette histoire cesse d'être identique, car le but à atteindre n'est plus le même ; en effet la filaire doit se préparer à rentrer dans l'homme, tandis que la plasmodie peut parfaitement vivre en dehors de son hôte. Dans un cas, la réintroduction est obligatoire, dans l'autre elle n'est que facultative.

Analogies biologiques des sporozoaires. — Voyons maintenant ce que l'on sait de l'ordre des sporozoaires, ordre avec lequel la plasmodie a tant d'affinités, et examinons dans cet ordre certaines cellules parasitaires des muscles : les *grégarines* et les *coccidies.*

Les gymnosporidies, dans lesquelles Labbé classe les plasmodies, ont beaucoup des caractères des coccidies et des grégarines. Les parasites de ces trois ordres sont intra-cellulaires pendant toute une partie de leur existence ; ils se reproduisent par des spores, allant d'un hôte à un autre par des moyens plus ou moins passifs.

Les grégarines et les coccidies ne se propagent point hors du corps de leur hôtes respectifs, mais il est probable que leurs très proches alliés, les gymnosporidies, tels que la plasmodie de l'homme et les haltéridies et les protéosomes des oiseaux, ne vivent que peu de temps comme organismes libres, sauf à l'état de spores latentes, mais elles sont toujours parasitaires durant leur vie active de propagation. Aussi Manson pense-t-il que le but pour lequel la plasmodie sort de l'estomac du moustique est de gagner quelque cellule du corps de cet insecte où elle pourra se développer, se sporuler comme elle le fait dans le sang de l'homme et comme ont coutume de le faire les grégarines et les coccidies.

Dans quelle partie du corps des moustiques, dans quelle cellule se réfugient les flagella ? Rien ne le dit et vu la minutie de ces investigations on ne le saura peut-être pas de longtemps.

Les aventures d'un flagellum. — Le médecin-major *Ronald Ross*, qui a fait de remarquables travaux sur les migrations des plasmodies dans le corps des moustiques, a décrit ces aventures. « Je trouvai, dit-il, dans le sang d'un paludéen, trois flagella et je pus suivre l'un d'eux pendant trois heures. Il rencontra bientôt un phagocyte, au contact duquel il resta si longtemps que je le crus dévoré, il n'en était rien, il avait au contraire attaqué et perforé le phagocyte, la lutte avait duré un quart

d'heure. Alors il se dirigea vers un autre ennemi qu'il perça en plusieurs points alors que le phagocyte cherchait à l'envelopper. Finalement le phagocyte sembla vouloir abandonner la lutte, mais le flagellum l'attaqua de nouveau. Après 50 minutes, alors que le flagellum paraissait épuisé, un troisième phagocyte s'approcha rapidement; mais à peine était-il à portée du flagellum que celui-ci, laissant son deuxième ennemi mort, s'élança sur le nouvel assaillant et en quelques minutes le mit en déroute. A ce moment le flagellum était devenu beaucoup plus visible, ses mouvements étaient moins vifs, enfin un gonflement parut en son milieu, peu à peu il augmenta, et après trois heures l'animal mourut en s'enroulant sur lui-même.»

De ce drame, Ross conclut : 1° que les phagocytes n'ont pas plus de pouvoir sur les flagella libres que sur les trypanosomes : 2° que les flagella atteignent les phagocytes, les prenant sans doute pour des cellules d'une autre nature, car après peu de temps ils les abandonnent.

Manson adopte ces conclusions et fait remarquer que, contrairement à ce qu'avaient dit beaucoup d'auteurs, les flagella ne meurent pas aussitôt qu'ils ont abandonné leur sphère d'attache. Il est curieux de constater que, lorsqu'ils sont attachés, les flagella ne savent pas défendre les corps flagellés, car on voit souvent de ces corps englobés dans les phagocytes. Les dégénérationistes auront beaucoup de peine pour expliquer ces luttes de flagella.

La plasmodie parasite du moustique. — Il paraît prouvé désormais que, chez l'homme, la plasmodie parcourt un stade normal de son existence, mais elle devient parasite chez le moustique, absolument comme quelques grégarines et coccidies, et elle s'y reproduit, s'y développe comme dans les hématies humaines. Mais comment sortiront ces spores de la plasmodie quand mourra le moustique, comment se répandront-elles sur le sol, comment se réintroduiront-elles dans le corps de l'homme ?

Il faut avant de répondre à ces questions étudier rapidement un stade de la vie du moustique. Après que le moustique femelle s'est gorgé de sang (le mâle ne suce pas le sang), il cherche un abri sombre placé auprès d'une eau stagnante. Six jours plus tard environ, il quitte cet abri, et, se plaçant à la surface de l'eau, il pond, puis meurt, entraînant le plus souvent ses œufs avec lui au fond de l'eau. Chaque œuf donne naissance à une petite larve qui nage. Ces larves, très voraces, se développent très vite et enfin passent au stade de nymphe; alors la nymphe flotte quelque temps sur l'eau puis finalement la coque se rompt et il en sort un jeune moustique, qui flotte quelque temps sur l'eau jusqu'à ce que ses ailes soient devenues suffisamment puissantes pour lui permettre de voler.

Ces larves de moustique sont tellement voraces qu'elles dévorent tout ce qu'elles rencontrent et une des premières choses qu'elles ingèrent c'est le corps de leur parent que l'humidité et la putréfaction ont suffisamment ramolli.

Histoire d'une grégarine de moustique. — C'est à Ross qu'est due l'histoire de cette grégarine trouvée par lui dans l'estomac d'un moustique de Secunderabad.

C'est dans l'estomac d'une larve de moustique que fut trouvée cette grégarine qui, après un stade intra-cellulaire de courte durée, devint une grégarine assez grande, libre et très mobile. A sa maturité, cette grégarine sort de l'estomac du moustique et pénètre dans les tubes de Malpighi, dans lesquels elle rampe pour gagner l'extrémité cæcale. Là, elle s'encapsule et engendre dans l'intérieur de sa capsule une multitude de pseudo-navicelles; soit chez le moustique à l'état de nymphe, soit quand il est à l'état d'insecte parfait, cette capsule se rompt et laisse échapper un si grand nombre de pseudo-navicelles que les tubes de Malpighi en sont littéralement encombrés, distendus. Beaucoup de ces pseudo-navicelles sont évacuées par les fèces, quelquefois même sur la peau de l'homme alors que le moustique est occupé à sucer le sang. Le développement de cette grégarine est si rapide que de nombreuses pseudo-navicelles sont déjà émises avant même que le stade nymphal du moustique soit achevé, et c'est un fait très commun de trouver les membranes abandonnées par la nymphe complètement remplies par une multitude de ces germes de grégarines. Comme, d'autre part, on sait la voracité des larves de moustique, on comprend aisément comment, une fois que des grégarines ont été introduites dans une mare d'eau, les larves des moustiques doivent facilement s'infecter. De plus, comme le moustique parfait, quand il quitte sa nymphe, renferme aussi de nombreuses grégarines, on voit que le moustique lui-même répandra ses grégarines soit par ses fèces, soit par son cadavre, quand il vient mourir sur l'eau et que son corps devient la proie de ses petits qui s'infectent eux-mêmes

Cette histoire ne peut-elle indiquer une des voies que les sporozoaires du moustique, la plasmodie malariale par exemple, emploient pour se multiplier? N'indique-t-elle pas comment la plasmodie, maladie du moustique, se répand de mare en mare dans un pays et comment elle peut infecter l'homme?

Diffusion de la plasmodie par le moustique. — Dès lors on voit comment l'homme peut ingérer la plasmodie en buvant de l'eau et comment aussi il peut l'inhaler. Les plasmodies restées dans l'eau restent latentes, dans une sorte d'engourdissement analogue à celui que provoque chez elles la quinine, elles peuvent même fort probablement s'enkyster comme beaucoup d'autres protozoaires. Les vents se chargeront de répandre dans l'air les sédiments desséchés des mares infectées et ainsi seront répandus les germes paludéens dans l'atmosphère. De plus, beaucoup de moustiques meurent hors de l'eau, sans même la rechercher et, tombés à terre, ces corps se décomposent et, ici encore, les vents emportent les plasmodies. Ainsi Manson expliquerait les cas de malaria dans les régions sans marais.

Principes ayant guidé les recherches. — Ronald Ross, étant en Angleterre, s'entendit avec Manson sur la manière dont devraient être conduites les expériences, très analogues d'ailleurs avec celles de Manson sur la filaire. Il fut convenu que les premières expériences seraient tentées avec les croissants, cette forme de la plasmodie étant la mieux définie et la plus facile à reconnaître dans le sang.

Les moustiques ayant ingéré ces croissants, il devait arriver une des trois choses suivantes : 1° le croissant serait tué et digéré sans avoir subi aucun changement évolutionnel; 2° il pouvait se faire, comme sur le champ du microscope, qu'un grand nombre de croissants persistassent dans cette forme alors qu'un certain nombre d'entre eux se transformeraient en corps annulaires ou sphériques et qu'une petite quantité deviendraient des corps flagellés; 3° enfin un très grand nombre de croissants se transformeraient en corps flagellés et les flagella se libéreraient.

Si le premier cas se réalisait, l'hypothèse du moustique était erronée ; si c'était le deuxième, elle était douteuse; si le troisième cas se montrait, les expériences seraient continuées, l'hypothèse du moustique paraissant fort probable.

Dès son retour aux Indes, à Secunderabad, localité très paludéenne, Ross trouva un indigène cachectique, Abdul-Kadir, dont le sang renfermait beaucoup de croissants. Ce malade voulut bien se prêter aux expériences. Ross alors plaça l'homme sous une moustiquaire et y introduisit des moustiques qu'il avait fait éclore; puis, quand les moustiques eurent piqué le malade et se furent gorgés de sang, il les retira. Il fit alors à de courts intervalles des examens systématiques du sang de l'estomac des insectes en comparant soigneusement avec du sang retiré du doigt du malade [1].

Ross trouve que l'évolution des corps flagellés se reproduit dans l'estomac du moustique. Au lieu d'être tués et digérés dans l'estomac du moustique, les croissants, sauf quelques-uns, se développent rapidement, presque tous deviennent des corps sphériques et finalement 40 à 50 p. 100 d'entre eux se transforment en corps flagellés, c'est-à-dire que dans l'estomac du moustique, la plasmodie se comporte comme la filaire. Après de nombreuses expériences, voici la conclusion de R. Ross, tous les résultats ayant été identiques:

1° Dès qu'ils ont pénétré dans l'estomac du moustique, presque tous les croissants sont convertis en corps sphériques, et après 15 ou 20 minutes, c'est à peine si l'on trouve un ou deux de ces croissants.

2° Ces corps sphériques ont des contours très nets et un protoplasma clair, qui permet de les distinguer des corpuscules ambiants. Le pig-

1. Nous ne reproduisons pas ici toutes ces expériences dont Manson ne donne qu'un résumé; mais le lecteur les trouvera décrites longuement dans un article du *British med. journal*, extrait du compte rendu du Congrès médical des Indes britanniques. (*British med. journal*, 17 décembre 1895.)

ment de ces sphères est d'ordinaire groupé; peu à peu, ce pigment s'agite en même temps que le corps sphérique prend un léger mouvement oscillatoire.

3° On trouve déjà des corps flagellés après 7 minutes, et après 34 minutes au plus. On les trouve presque toujours rassemblés dans le même champ, comme s'ils provenaient de la même prise de sang et qu'ils aient mûri ensemble.

4° Les sphères à pigment (spent spheres), c'est-à-dire les corps flagellés dont les flagella se sont séparés, représentent pour ainsi dire une masse résiduelle laissée après la sporulation. On peut trouver ces sphères très prématurément, c'est-à-dire huit minutes après que le moustique a sucé le sang. Mais alors elles sont peu abondantes, mais leur nombre va sans cesse croissant et peut atteindre jusqu'à 60 p. 100 des parasites non englobés par les phagocytes. Ces sphères ne semblent plus être que des masses de pigment, qui paraît mort, bien qu'il puisse être encore agité de faibles oscillations.

5° Les phagocytes renfermant des sphères à pigment sont vus plus tard que ces sphères à pigment résiduel et vont en augmentant de nombre pendant deux heures environ.

6° Environ 36 à 40 p. 100 des parasites ne donnent pas de flagelles et restent à l'état de corps sphériques.

En résumé : 1° Dans l'estomac des moustiques tous les croissants se transforment en corps sphériques; 2° 30 à 40 p. 100 des sphères meurent après une ou deux heures, le reste a donné des flagelles ou a été dévoré par les phagocytes.

Ces expériences ont été faites sur trois malades.

Effets du quinine sur l'évolution des corps flagellés dans le sang paludéen et dans le sang introduit par le moustique dans son estomac. — Le malade Abdul-Kadir étant menacé d'un accès, on lui donna du quinine. Mais Ross continuant alors ses observations, avant d'avoir pris du quinine, on pouvait constater qu'un certain nombre des croissants du sang du doigt se transformaient en corps annulaires ou sphériques, puis en corps flagellés, mais après l'ingestion du quinine, cette transformation cessa et tous les croissants restèrent en l'état. Le médicament, s'il n'avait pas tué les parasites, avait du moins affaibli leur énergie vitale. Dans l'estomac du moustique, cette transformation se continua comme antérieurement mais avec un retard d'environ 15 minutes. Il semble donc que dans l'estomac du moustique, les conditions nécessaires à la transformation des croissants sont si favorables qu'elles triomphent de l'action du quinine.

Expériences sur la transmission de la malaria à l'homme par l'injection d'eau renfermant des moustiques paludéens. — Ross fit ingérer à un indigène bien portant une ou deux drachmes d'une eau dans laquelle étaient morts deux moustiques malariques après y avoir déposé leurs œufs. Dans l'espace de temps qu'on trouve toujours pour l'incubation expé-

rimentale de la malaria, c'est-à-dire 11 jours plus tard, l'homme avait un accès de fièvre caractérisé par de la céphalée, de l'élévation de température (103° F.) et de la fatigue. La fièvre dura trois jours puis cessa spontanément. Dans le sang, on trouva de nombreux parasites en forme de bague, mais pas un croissant. Il n'y eut pas de rechute, ce qui laisse quelque doute dans l'esprit. L'expérience fut, renouvelée mais la fièvre eut toujours des caractères équivoques.

Malgré ce pseudo-échec, il est permis d'affirmer que Ross a prouvé par l'observation le bien fondé de cette hypothèse de Manson que l'estomac du moustique est un milieu favorable au développement des corps flagellés.

Suggestion pour des investigations ultérieures. — La première chose à faire est de rechercher où va le flagellum quand il est devenu libre dans l'estomac du moustique. Il faut pour cela des observations faites jour par jour, heure par heure. Manson, qui ne possédait pas les techniques si perfectionnées actuellement, a néanmoins pu suivre la filaire pendant ses migrations dans le corps du moustique. On arrivera de même pour la plasmodie.

En plongeant le moustique malarial dans des solutions d'acide osmique à un demi pour cent pendant une ou deux minutes puis durcissant dans la formaline, on arrivera peut-être, en coupant et colorant par diverses méthodes, à suivre les flagella dans leurs migrations et à les voir arriver dans la cellule où ils s'enkystent.

Manson montre des préparations de Ross prouvant les transformations des croissants en corps flagellés dans le sang contenu dans l'estomac des moustiques.

Objections élevées contre la théorie du moustique. — La première objection qui se présente est la suivante : il y a dans le monde des régions où abondent les moustiques et où il n'y a pourtant pas de paludisme. Ce n'est pas là un argument bien convaincant. Admettant même, ce qui n'est nullement prouvé, que les moustiques de ces régions sans malaria soient les mêmes que ceux des pays paludéens, il ne s'ensuit pas que fatalement la plasmodie doive se rencontrer dans le corps de ces moustiques. Le même argument pourrait être mis en avant pour démontrer que le moustique n'est pas un agent indispensable à la propagation de la filaire; de même pour le rôle du mouton, du chien dans la propagation des hydatides, pour le cyclope dans la propagation du ver de Guinée.

Manson a pu, l'an dernier, se convaincre que le ver de Guinée pouvait vivre en Angleterre. Pourquoi donc n'y est-il pas endémique, puisqu'il est souvent introduit dans ce pays et que le cyclope, son hôte intermédiaire, abonde dans les mares, les fossés? On pourrait donc produire une épidémie de ver de Guinée à Londres en répandant dans un cours d'eau un plein seau de cyclopes avec quelques vers de Guinée ; on aurait ainsi des centaines de malades atteints du ver de Guinée dans le courant de l'année; mais à ce premier groupe s'arrêterait l'épidémie.

Pourquoi? Pour beaucoup de raisons dont une seule suffit d'ailleurs, c'est que les Anglais portent des souliers et des chaussettes : et cette simple précaution suffit pour prévenir la diffusion épidémique. Si Manson cite cet exemple; c'est afin de montrer, de saisissante façon, la complexité de ces problèmes et combien telle circonstance, qui paraît banale, suffit pour limiter, arrêter l'extension d'une maladie.

Une autre objection est la suivante : *la malaria peut exister là où il n'y a pas de moustiques.* En effet, dans certaines régions de la côte ouest d'Afrique, il y a beaucoup de paludéens et pas de moustiques. Mais les enquêtes de Manson lui ont démontré que dans ces localités, si des eaux stagnantes venaient à exister, les moustiques ne tardaient pas à y paraître et en outre que non loin de ces localités sans moustique, il en existait où ces insectes abondent. Dès lors, dit-il, les vents peuvent transporter le moustique paludéen, ou ses débris, ou ses larves ou même le germe de la plasmodie. De même aussi l'eau des ruisseaux, des rivières.

Objections biologiques. — Les corps flagellés, disent certains zoologistes, sont des formes dégénérées ou agoniques. A tous les arguments déjà cités, on peut encore en ajouter d'autres : ainsi Lister, dans l'introduction de son livre sur les Mycétozoaires, publié en 1894, montre que lorsque les spores de certains protozoaires sont placées dans l'eau, elles donnent issue à des corps amœboïdes qui, après avoir vécu quelque temps comme amibes, émettent un flagellum et se servent alors pendant un temps assez long de ce flagellum et se nourrissent de bacilles, etc. Finalement ces corps retirent leur flagelle et se divisent, chaque division vivant ultérieurement comme le corps originel, c'est-à-dire d'abord sous la forme amibe, puis sous celle de corps flagellés. Aussi Lister et son frère pensent-ils que cette exflagellation doit être regardée comme un phénomène vital.

Cependant, Gram et Feletti affirment que le noyau ne prend aucune part à la formation des flagelles, et Labbé est aussi de cet avis. Ce serait un fait néfaste à la théorie de Manson, mais d'autres zoologistes sont d'un avis tout différent, et Sacharow, qui est pourtant un dégénérationiste, affirme, après étude approfondie du sujet, que la formation des flagelles est due à une perversion de la karyokinèse nucléaire.

Labbé fait remarquer, d'autre part, que tandis que toutes les espèces connues de gymnosporidies de l'homme et des oiseaux (plasmodie malariale de l'homme, des oiseaux) produisent des flagelles, celles des grenouilles et des lézards (dactylosoma et cytamœba) n'en produisent pas, d'où il conclut que l'exflagellation n'est pas un processus vital.

Manson en tire une conclusion contraire, car, dit-il, le moustique n'attaque ni le lézard ni la grenouille, et cependant les gymnosporidies de ces animaux à sang froid doivent avoir quelque voie pour continuer la vie de leur espèce, par suite ces parasites doivent avoir une adaptation différente de celle des gymnosporidies de l'homme et des oiseaux.

Le moustique attaque les oiseaux. — On a encore objecté que les moustiques n'attaquant pas les oiseaux, le processus d'exflagellation était inutile chez ces animaux. Mais Manson a vu les moustiques mordre des oiseaux en Chine, et de même Lewis aux Indes.

La *plus sérieuse objection* présentée contre la théorie du moustique, c'est que jusqu'à présent on n'a pas encore pu retrouver le flagellum dans le corps du moustique et qu'on ignore son trajet. Tant qu'on n'aura pas résolu ce problème, on pourra toujours nier la théorie et croire à une simple analogie avec l'histoire de la filaire.

Mais si au contraire on trouve la solution et que la théorie du moustique soit prouvée, alors seulement la science de la malaria commencera. Peut-être alors constatera-t-on que chaque espèce d'organisme malarial : tierce, quarte, maligne a une espèce spéciale de moustique, car on sait que certaines localités ont des types spéciaux de fièvre. Il faudra en outre étudier attentivement la vie des moustiques, leurs habitudes, et on pourra peut-être aussi introduire dans les localités à moustiques des ennemis de ces suceurs de sang.

En un mot, la prophylaxie de la malaria, l'hygiène des pays chauds auront réellement des bases scientifiques, au lieu d'être fondées sur un empirisme hasardeux, reposant parfois tout entier sur des traditions.

CATRIN.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Atlas d'histologie du système nerveux. V[e] livraison, par **G. Marinesco**. Berlin, Hirschwald, éditeur, 1895.

Dans cette V[e] livraison, M. Marinesco traite des lésions des cordons postérieurs d'origine exogène, en prenant pour base anatomique de sa description, le neurone, Il commence par l'exposé d'une classification rationnelle des scléroses médullaires : suivant que le processus pathologique a pour point de départ des neurones de même fonction et de même évolution embryologique, les vaisseaux médullaires ou la névroglie, on se trouve en présence de *sclérose parenchymateuse*, *vasculaire ou névroglique*; lorsque tous les éléments de la moelle sont pris en même temps, on est en présence d'une sclérose mixte. L'auteur étudie ensuite spécialement les lésions du tabes. Il définit le tabes une lésion des cordons postérieurs d'origine exogène, dont le point de départ est dans la portion intraspinale du neurone sensitif direct, ou dans la cellule du ganglion spinal. Cette définition est la conclusion qu'il tire de la critique des théories actuelles sur la genèse des lésions tabétiques ainsi que de ses propres recherches. Quant à la cause même du processus, elle doit être cherchée dans l'intoxication et en particulier dans la syphilis. Le poison affectant de préférence le centre trophique du neurone (corps de la cellule nerveuse) ou ses terminaisons, il est probable que la lésion tabétique débute par les collatérales des racines postérieures ou par les ganglions spinaux.

Dix belles planches sont annexées à ce travail. Les unes représentent des coupes de moelle à la suite de section des racines postérieures (planche IV, section de la 5[e] lombaire chez le chat). Elles montrent que les cordons postérieurs renferment à la fois des fibres endogènes et exogènes et facilitent la compréhension des lésions du tabes, c'est-à-dire de la dégénérescence des racines postérieures.

Les planches I, II, III, V, VI, VII, VIII, IX représentent des moelles tabétiques dans des cas variés (période de début ou avancée, tabes à début lombaire, cervical, tabes asymétrique). Enfin la X[e] planche a trait à un cas d'amyotrophie Charcot-Marie.

A. Joffroy.

Un nouveau vibrion de l'eau, par **Ricardo Jorge**. (*Centralbl. f. Bakter.*, n° 8, t. XIX, p. 277.)

A la série déjà nombreuse des vibrions cholériformes il faut en ajouter un que l'auteur a isolé de l'eau d'alimentation de la ville de

Porto en Portugal. Ce microbe rappelle par certains caractères le bacille typhique ou le coli bacille, mais il se rapproche davantage du bacille cholérique; il donne notamment comme lui la réaction du rouge du choléra.

Il se distingue surtout du kommabacille, tel que l'a décrit Koch, par les caractères suivants :

1° Il ne liquéfie pas la gélatine, comme les vibrions de Sanarelli (Gennevilliers n° 2, drain n° 13), de Bonhoff (n° 2), de Weibel (saprophytes *a* et *v*).

2° Il ne coagule pas le lait comme les vibrions de Neisser (*berolinensis*), de Bonhoff, de Celli et de Santori.

3° Il ne forme pas de voile à la surface de l'eau peptonée, comme les vibrions de Sanarelli (Billancourt, Asnières, Jong, etc.).

4° Il ne se développe pas ou cultive très maigrement sur pomme de terre, comme la plupart des vibrions de Sanarelli et ceux de Günther, de Fokker, de Weibel et de Pestana.

5° Il n'a pas d'action pathogène sur les animaux comme la plupart des vibrions de Sanarelli, ceux de Günther, de Fokker, de Pestana, de Celli et de Santori.

H. BOURGES.

Diagnostic différentiel du vibrion cholérique au moyen du sérum anticholérique, par **R. Pfeiffer** et **Vagedes**. (*Centralbl. f. Bakter.*, n° 11, t. XIX, p. 385.)

Pfeiffer a déjà montré que l'inoculation du sérum d'animaux immunisés contre le choléra a une puissante action curative sur des animaux inoculés avec le vibrion de Koch et que ce sérum modifie morphologiquement les bacilles cholériques; il a prouvé que cette action du sérum était absolument spécifique et qu'elle pouvait servir à distinguer le kommabacille des vibrions qui lui ressemblent.

Cette action modificatrice du sérum anticholérique sur le vibrion cholérique s'exerce également dans de simples tubes à expérience. Cependant, si on ensemence une grande quantité de bacilles (1 anse par cc. de sérum) et qu'on mette le tout à l'étuve, on voit que les bacilles, qui étaient d'abord tombés au fond du tube sous forme de flocons et qui avaient perdu leur mobilité, ne sont pas tués, car au bout de quelques heures ou de quelques jours ils reprennent leur vitalité et leur mouvement. Cette action du sérum est spécifique et peut fournir un nouveau procédé de diagnostic différentiel du vibrion cholérique. Mais il ne faut pas oublier que le sérum normal a un pouvoir bactéricide, à un faible degré, il est vrai.

Pour éviter toute cause d'erreur, les auteurs ont mélangé du sérum anticholérique très actif à du bouillon dans la proportion de 1 p. 50

(des expériences de contrôle avaient démontré que,dans ces proportions, le sérum normal n'avait plus d'action bactéricide). Des gouttes suspendues de ce mélange ont été ensemencées avec des vibrions cholériques, puis observées sous le microscope. On voyait d'abord les vibrions perdre leur motilité et se réunir en petits amas, sans présenter de modifications de forme; mais après 24 heures de séjour à l'étuve ces gouttes contenaient des vibrions qui tous avaient recouvré leur mobilité et ne restaient plus accolés les uns aux autres. En revanche aucun des vibrions cholériformes avec lesquels les auteurs ont fait des essais, n'a présenté de modification dans ce mélange de sérum anticholérique et de bouillon. Ils sont restés constamment vivaces et mobiles. Ces résultats ne se sont pas démentis une seule fois au cours d'expériences qui ont porté sur soixante-dix cultures de choléra et sur vingt espèces de vibrions reconnus comme n'étant pas cholériques, la réaction de Pfeiffer chez les animaux étant restée négative avec eux.

H. Bourges.

Recherches expérimentales sur la sérothérapie dans l'infection tuberculeuse, par **A. Maffucci** et **A. di Vestea.** (*Centralbl. f. Bakter.*, n° 6/7, t. XIX, p. 208.)

Ces expériences ont été faites avec du sérum de moutons auxquels on avait inoculé à plusieurs reprises des cultures de bacilles tuberculeux. Chez certains de ces animaux les inoculations étaient faites au moyen de bacilles tués, chez d'autres on injectait des bacilles vivants. Les moutons supportaient particulièrement bien le premier procédé d'inoculation et on arrivait aisément à saturer leur sang de tuberculine.

A l'aide du sérum ainsi obtenu on n'a pu déterminer chez le cobaye une action curative ou prophylactique absolue contre la tuberculose expérimentale; cependant, chez les animaux traités, la survie a été sensiblement plus longue que chez les animaux témoins, ainsi que le démontrent les chiffres suivants :

Survie moyenne de cinquante-trois jours après l'inoculation tuberculeuse pour onze cobayes non traités.

Survie moyenne de cinquante jours après l'inoculation tuberculeuse pour cinq cobayes traités avec du sérum normal.

Survie moyenne de quatre-vingt-onze jours après l'inoculation tuberculeuse pour quinze cobayes, traités préventivement avec du sérum tuberculinisé.

Survie moyenne de soixante-quinze jours pour trente-cinq cobayes traités après l'inoculation tuberculeuse avec du sérum tuberculinisé.

On voit que la survie a été indubitablement plus longue dans les deux dernières séries d'animaux en expériences, qui comprennent

justement les seuls cobayes qui aient été traités par le sérum de moutons tuberculinisés.

H. Bourges.

De l'immunité vis-à-vis de la tuberculose et de la substance antituberculeuse, par **F. Niemann.** (*Centralbl. f. Bakter.*, n° 6, 7, t. XIX, p. 214.)

Dans cette note, l'auteur se contente d'indiquer les résultats de ses recherches, se réservant de les publier plus tard tout au long.

Il n'existe d'immunité naturelle vis-à-vis de la tuberculose chez aucun des animaux suivants : singes, chèvres, chiens, cobayes, lapins, rats et hérissons. Les animaux les plus susceptibles à cette infection sont les singes et les cobayes; chez les chèvres et les hérissons au contraire la tuberculose évolue très lentement.

Les chiens, les chèvres, les cobayes, les rats blancs et les hérissons peuvent acquérir l'immunité vis-à-vis de l'infection tuberculeuse à l'aide d'injections sous-cutanées de plus ou moins grandes quantités de tuberculine. Mais de quatre à sept semaines après la fin du traitement par la tuberculine cette résistance, ainsi acquise par l'organisme contre l'infection par des bacilles tuberculeux atténués, s'efface.

On confère un pouvoir antituberculeux au sérum des animaux ci-dessus énumérés au moyen de deux méthodes :

1° Par des inoculations de bacilles tuberculeux atténués.

2° Par des inoculations de tuberculine; l'addition de bacilles morts favorise encore la production de substance antituberculeuse.

L'animal dont le sérum devient antituberculeux au plus haut degré est la chèvre de 1 à 2 ans.

L'auteur a remarqué que les animaux traités par la tuberculine peuvent être déjà immunisés depuis quelque temps sans qu'on puisse encore démontrer l'action antituberculeuse de leur sérum. Réciproquement, chez des cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux atténués, le sang contient déjà la substance antituberculeuse alors que l'inoculation de bacilles tuberculeux virulents peut encore déterminer une réaction locale.

H. Bourges.

Le Gérant : G. Masson.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES APHASIES

PAR MM.

A. GOMBAULT et **CL. PHILIPPE**

Médecin de l'hospice d'Ivry. Interne des hôpitaux.

II. APHASIES D'ÉMISSION (APHÉMIE; AGRAPHIE)

De l'historique qui précède[1] se dégagent certains renseignements. — Tout d'abord le terme aphasie n'a plus en clinique la signification que lui attribuait Broca; à tort ou à raison cette signification s'est beaucoup étendue; le mot aphasie s'applique aujourd'hui aussi bien aux troubles de la parole articulée qu'à ceux de l'écriture, de la lecture ou de l'audition verbale; il faut même y ajouter les troubles qui portent sur la mimique et sur l'intonation. En second lieu, la localisation de Broca est devenue beaucoup trop étroite parce que l'aphasie, ainsi comprise, résulte de lésions qui peuvent être situées tout à fait en dehors de la troisième frontale. En conséquence, le territoire cortical dont la destruction entraîne l'aphasie a dû être étendu dans de grandes proportions. Il demeure situé à gauche pour les droitiers, à droite pour les gauchers; et bien que ses limites précises restent encore un peu indéterminées, il comprend en tout cas la vaste zone qui entoure l'insula, c'est-à-dire ce qu'on nom-

1. Voir le numéro du 1er mai 1896.

mait autrefois circonvolution d'enceinte ainsi que son voisinage. De plus, à la suite des travaux de Wernicke, on admet que ce territoire du langage comprend deux régions principales: l'une antérieure tenant sous sa dépendance le langage d'émission, l'autre postérieure à laquelle appartiennent les fonctions de réception. Ces deux régions, l'une sensitive, l'autre motrice, se comporteraient vis-à-vis l'une de l'autre d'une façon non pas identique, mais analogue à celle dont se comportent dans les centres inférieurs de la moelle, par exemple, les zones motrices et sensitives; ceci suppose l'existence de commissures reliant entre elles les diverses régions corticales; enfin on doit admettre l'existence d'autres commissures mettant chacune des parties du territoire du langage respectivement en rapport, soit avec les appareils d'expression ou moteurs, soit avec les appareils de réception ou sensoriels.

Mais, d'autre part, cet historique montre qu'il existe des différences fondamentales entre les auteurs, relativement au mécanisme du langage, au siège et au mode d'action des lésions qui produisent l'aphasie: ainsi, pour les uns, il y aurait dans l'écorce quatre centres distincts, c'est-à-dire autant qu'il existe de modalités principales du langage; ces centres seraient autonomes, indépendants les uns des autres au point de vue fonctionnel (Charcot). D'autres admettent également des centres, mais ils les réduisent à deux (Wernicke, Lichtheim) ou à trois (Kussmaul, Déjerine et Mirallié); de plus, ces centres ne sont pas autonomes, la destruction de l'un quelconque d'entre eux trouble le langage dans tous ses modes. Freud, enfin, ne semble même pas admettre de centres distincts: le territoire du langage serait indivisible au point de vue fonctionnel. Cependant, comme il est constant que l'aphasie ne revêt pas toujours le même type clinique, que très souvent l'un des troubles (aphasie motrice ou surdité verbale, par exemple) l'emporte de beaucoup sur les autres, et qu'à chacune de ces prédominances symptomatiques correspond bien souvent une localisation corticale différente, il est permis de se demander si la négation absolue de centres corticaux possédant une certaine autonomie est justifiée par les faits.

Quoi qu'il en soit, le seul point à retenir pour le moment est que l'accord est loin d'être complet; et pour cette seule raison, les idées émises relativement au mécanisme psychologique du langage, bien qu'elles soient très ingénieuses, bien que quelques-unes soient très satisfaisantes pour l'esprit, ne peuvent être encore considérées que comme des postulats qui attendent des faits leur consécration définitive. Elles sont cependant très précieuses en tant qu'elles peuvent servir à guider les recherches, en tant qu'elles indiquent les points à vérifier.

La raison principale de ces nombreuses incertitudes réside dans la rareté extrême des observations anatomo-cliniques susceptibles d'une interprétation rigoureuse et s'imposant à tous les esprits; cette rareté résulte des circonstances cliniques et anatomiques dans lesquelles la plupart d'entre elles se présentent.

L'histoire clinique d'un aphasique peut se composer d'un certain nombre d'étapes qui, si elles ont toutes leur intérêt, n'ont pas la même valeur quand il s'agit, soit de déterminer le siège de la lésion, soit de faire servir l'observation à la physiologie pathologique.

La période de début est de toutes la moins favorable : elle peut être apoplectique avec suppression de la connaissance et résolution générale; or on sait que cet ensemble coïncide souvent avec un foyer très circonscrit et de dimensions restreintes. La raison de cette extension des troubles fonctionnels en rapport avec une lésion circonscrite nous échappe en grande partie et mériterait à coup sûr d'être recherchée plus qu'on ne semble l'avoir fait jusqu'ici. Le fait n'en existe pas moins, et on est obligé d'en tenir compte si on veut interpréter les observations où la survie a été de courte durée.

Dans une seconde phase, qui peut être la première si l'ictus apoplectique a manqué, la connaissance revient, le syndrome aphasique commence à se dégager. Mais à ce moment, si le malade est incapable de parler correctement, de même il entend mal les questions, de même aussi il est parétique d'un côté du corps. A ce moment encore il est impossible de localiser

la lésion avec quelque précision ; bien plus, il est souvent difficile de décider si le malade est aphasique ou dysarthrique ; on ne peut non plus savoir si l'hémiplégie sera durable ou transitoire.

Ainsi, ce qui caractérise l'histoire clinique de l'aphasie, soit à la période apoplectique, soit à la période post-apoplectique, c'est, d'une part, la multiplicité des troubles fonctionnels ; c'est, d'autre part, les modifications progressives que présentent chacun d'entre eux. Ce qui résulte aussi des observations, c'est que ces modifications progressives de chacun des symptômes pourront se continuer jusqu'à la guérison intégrale ; qu'il peut ne pas y avoir de période d'état. La durée de cette première étape est très variable, vraiment impossible à déterminer et même approximativement.

La conclusion qui s'impose est donc que les cas de courte durée ne doivent être utilisés qu'avec la plus grande réserve, et que le mieux serait de les rejeter complètement.

La période d'état, quand elle se constitue, est caractérisée par une phase dans laquelle la symptomatologie, variable jusqu'à ce moment, devient fixe et définitive pendant un temps plus ou moins prolongé : ainsi, certains des symptômes du début ont disparu complètement, tandis que les autres persistent et s'affirment. Ces derniers sont fixes et permanents, variant, sans doute comme intensité d'un jour à l'autre, mais ceci est presque la règle pour les symptômes qui relèvent d'une lésion corticale, et d'ailleurs, ces variations ne s'effectuent jamais que dans des limites assez restreintes. Cette période d'état, qui souvent est de longue durée, pendant laquelle le malade peut être examiné à loisir et à des époques différentes, en dehors de toute influence apoplectique ou post-apoplectique, à la condition qu'elle ne soit pas traversée par des ictus apoplectiformes ou épileptiformes, est assurément la plus favorable, la seule peut-être à utiliser. Cependant, à propos de cette période, il existe des incertitudes que des recherches ultérieures pourront seules faire cesser.

En premier lieu, sa symptomatologie est presque toujours complexe : on est, le plus souvent comme au début, en face

d'un syndrome et non d'un symptôme isolé; le malade peut présenter à la fois des troubles de la parole, de l'écriture, de la lecture, et aussi, quoique plus rarement, de l'audition verbale; or ces symptômes divers peuvent être, ou très évidents, ou atténués et comme subordonnés à l'un d'eux qui domine, ou encore tout à fait latents; en effet, il faut désormais tenir compte de ces symptômes latents, très habilement démontrés par M. Déjerine et ses élèves, MM. Mirallié, Thomas et Roux. Ces auteurs ont établi récemment que, chez les aphasiques qu'ils dénomment moteurs, on pouvait, à l'aide d'explorations délicates, mettre en évidence des troubles de la lecture et de l'audition verbale, lesquels autrement auraient passé inaperçus.

L'étude critique de cette symptomalogie variée nous a suggéré les remarques et règles de conduite suivantes : Nous pensons que, pour le moment du moins, il est prudent, quand il s'agit d'utiliser un cas en vue de la physiologie pathologique de l'aphasie ou même quand on désire remonter du syndrome à la lésion, de ne tenir compte que des symptômes qui s'imposent par leur évidence et leur fixité. Déjà à la période apoplectique, les symptômes les plus évidents ne sont pas toujours ceux qui dépendent plus immédiatement de la lésion. Plus tard, à la phase post-apoplectique, les mêmes effets se font sentir; on l'a si bien compris qu'il est de règle en physiologie expérimentale de laisser reposer les animaux chez lesquels on a pratiqué une destruction localisée des centres nerveux. C'est dire qu'il faut être très prudent si on veut se servir en pathologie de la totalité des symptômes du début.

Or, pour la période d'état, il y a divergence entre les auteurs relativement à l'interprétation qu'il convient de donner aux symptômes atténués et à plus forte raison latents. Il va sans dire que nous mettons de côté les cas où il existerait des foyers multiples expliquant la multiplicité des symptômes. Ces explications ne visent que ceux comportant une lésion unique ancienne et circonscrite, coïncidant avec un syndrôme aphasique. On sait qu'en pareil cas, on a pu mettre en cause : 1° une prédominance fonctionnelle du centre

détruit; 2° des lésions vasculaires produisant ici la nécrose et là un simple trouble fonctionnel; 3° la destruction des fibres d'association indispensables au fonctionnement d'une région dans laquelle il n'existerait pas de centres spécialisés; 4° la destruction des centres réagissant les uns sur les autres ou des fibres qui unissent ces centres.

Sans prendre parti dans cette discussion, nous ferons observer qu'il existe un trouble souvent associé à l'aphasie sous des modalités diverses et dont l'étude peut inspirer de certaines réserves relativement à l'adoption d'une interprétation trop absolue en ce qui concerne la pathogénie des syndromes aphasiques. Nous voulons parler de l'hémiplégie qui, bien souvent, est associée à l'aphasie. Quelquefois très évidente, permanente, s'accompagnant de contracture, elle a une cause certaine, une lésion des régions motrices corticales ou de la capsule interne. Mais souvent l'hémiplégie est atténuée, variable, ou véritablement latente, réelle cependant, bien que plus ou moins difficile à dépister; elle est alors très comparable aux troubles latents du langage. Or, ici, on ne peut guère mettre en cause une action directe, d'ordre fonctionnel, exercée par le territoire du langage sur les zones motrices des membres; et cependant il existe des observations où l'intégrité de ces zones motrices est spécifiée. Assurément, il est permis de supposer que des recherches nouvelles établiront pour l'avenir qu'il existe toujours dans ces cas des foyers destructifs convenablement situés, mais que ces foyers passaient jusqu'ici inaperçus en raison de leurs faibles dimensions. M. Mirallié a publié dans sa thèse une observation de ce genre. Toutefois cette observation est à peu près unique, et jusqu'au jour où on en possédera un nombre suffisant, il sera difficile de rejeter complètement l'hypothèse autrefois proposée d'une ischémie suffisante pour gêner la fonction sans pour cela produire de véritables foyers de nécrose. Le territoire du langage et les zones motrices des membres sont irrigués par la même artère; et bien que cette artère soit rangée dans la catégorie des artères terminales, on peut se demander si la loi qui résulte des recherches de M. Pitres sur les artères des membres ne lui est pas en une certaine mesure applicable;

c'est-à-dire si une double oblitération n'est pas nécessaire pour produire la nécrose dans un territoire donné. Il est clair que, s'il en était ainsi, les zones desservies par la même artère principale qu'une partie ramollie devraient être très souvent en état d'ischémie plus ou moins prononcée, ischémie entraînant un trouble fonctionnel d'autant plus facile à mettre en évidence, quand il s'agit du langage, que le mécanisme en est plus délicat, le moindre déficit plus appréciable.

Si donc on doit faire appel à de nouvelles recherches anatomo-cliniques, avant de se prononcer d'une façon définitive sur les conditions qui président au développement de l'hémiplégie latente des aphasiques, il paraîtra prudent d'observer la même réserve en ce qui concerne les troubles latents du langage qui ont avec elle au point de vue clinique de si grandes analogies.

Pour ces diverses raisons, nous ne tiendrons compte, dans la revue que nous faisons des observations anciennes, ni des syndromes du début, ni des troubles latents qui marquent la période d'état, attendant que des recherches nouvelles à la fois cliniques et anatomiques leur aient donné une signification plus précise que celle qu'ils possèdent à l'heure actuelle.

Pour la même raison, nous ne tiendrons pas compte des phénomènes observés parfois dans la période terminale, soit que l'aphasie guérisse, soit que le malade succombe. Dans ce dernier cas, on sait qu'il se produit une déchéance intellectuelle progressive qui joue certainement le rôle principal, mais on sait aussi qu'on peut voir survenir du côté des membres, soit des phénomènes paralytiques nouveaux, soit l'extension d'une hémiplégie déjà existante, et d'autre part, l'extension des troubles aphasiques. Or, ici, le plus souvent, on ne peut faire que des hypothèses relativement au mécanisme de cette extension. Assurément, dans certains cas, on peut mettre en cause la formation de foyers successifs, mais cette explication n'est pas toujours possible. Ici encore, des recherches ultérieures pourront seules nous apprendre si la dégénération des fibres qui partent du foyer destructif est

susceptible de produire dans les centres voisins des destructions cellulaires équivalant à une nécrose.

Puis, il est des aphasiques qui guérissent ou qui s'améliorent, et ici on est mal fixé sur deux points : en premier lieu, on connaît mal les conditions d'étendue et de siège en rapport avec la possibilité d'une guérison ou d'une amélioration ; en second lieu, on ignore s'il s'agit d'une restauration fonctionnelle *in situ*, d'une suppléance par les régions voisines ou d'une suppléance par les régions similaires de l'hémisphère opposé, ou encore si ces trois mécanismes ne seraient pas admissibles et variant suivant les cas. Ici encore, de nouvelles et nombreuses observations sont d'autant plus nécessaires que les documents dont on dispose en majorité sont des documents purement cliniques.

Enfin, l'aphasie consistant essentiellement dans la perte des images verbales et devant en conséquence résulter nécessairement d'une destruction de l'écorce, nous ne ferons pas de chapitre spécial pour les aphasies sous-corticales. Cette question intéresse plutôt le diagnostic différentiel. Du reste, pour les fonctions d'émission, les aphasies sous-corticales paraissent bien se rattacher aux phénomènes dysarthriques, comme l'ont soutenu M. Pitres (Congrès de Lyon) et le Dr Halipré (thèse de Paris, 1895).

En ce qui concerne les constatations anatomiques, les difficultés et les incertitudes qui en résultent sont aussi nombreuses que pour la clinique, même alors qu'on prend soin d'éliminer les lésions inflammatoires, les encéphalites, les méningo-encéphalites ou les tumeurs, et qu'on se borne aux foyers destructifs tels que les foyers de ramollissement ou les hémorrhagies anciennes. Trop souvent, en effet, les premiers principalement sont, ou trop étendus ou trop multipliés ; il en résulte qu'à très peu d'exceptions près, il n'est guère d'observation qui n'ait été discutée et ne soit en effet discutable. On n'aura donc chance d'approcher de la vérité et surtout d'entraîner la conviction générale qu'en employant le procédé des lésions destructives localisées, procédé qui, entre les mains du professeur Charcot, a donné pour la capsule interne de solides résultats. Pour cela il faudra un grand

nombre de faits ; nous nous bornons à souhaiter que quelqu'un des nôtres puisse trouver sa place dans ce travail de l'avenir.

De plus, au sujet des constatations anatomiques, la technique a une importance de premier ordre, et seuls les perfectionnements réalisés dans cette voie peuvent permettre d'espérer le succès dans un avenir plus ou moins éloigné. De tous les procédés, le plus précis est assurément celui qui consiste à pratiquer des coupes sériées, préparées de façon à être examinées au microscope. C'est le seul qu'on puisse appliquer à la recherche des fibres dégénérées, mais il a l'inconvénient d'entraîner une dépense plus qu'appréciable comme temps et comme argent. D'autre part, il est à notre avis bien moins indispensable, quand il s'agit de rechercher les foyers de ramollissement et d'indiquer leur topographie exacte. Ici, le procédé recommandé par M. Brissaud, procédé qui lui a servi pour les dessins de son très bel atlas, nous paraît largement suffisant. Nous avons acquis la conviction qu'un foyer même minime ne peut passer inaperçu que si les coupes ne sont pas assez multipliées. Il va sans dire du reste que le recours au microscope reste toujours applicable aux points dont l'aspect paraît douteux : ce que nous n'avons pas manqué de faire toutes les fois que cela nous a paru utile. Les cerveaux que nous avons étudiés ont donc été durcis les uns directement par le bichromate de potasse en solution saturée, les autres dans cette même solution après immersion préalable pendant une dizaine de jours dans le formol à 1 ou 2 p. 100, puis débités avec le couteau à l'aide de coupes frontales aussi rapprochées que possible les unes des autres. Il va sans dire qu'un examen préalable à l'état frais et après durcissement avait permis tout d'abord de déterminer l'étendue et le siège des lésions visibles sur l'écorce.

Les réflexions qui précèdent, les réserves qui les accompagnent, la conclusion qu'il est nécessaire d'en appeler à de nouvelles constatations anatomo-cliniques en laissant momentanément de côté toute déduction psychologique, résultent pour nous de la lecture des observations trouvées dans la littérature et des quelques faits que nous avons recueillis ; ce qui ressort de plus clair de cette étude, c'est qu'il n'existe

pour ainsi dire pas un fait auquel puisse s'appliquer dans sa rigueur l'un quelconque des schémas publiés.

Il nous faut maintenant chercher à établir le bien fondé de cette manière de voir en sériant les documents divers venus à notre connaisance. Nous devons dire, dès l'abord, que tout n'est pas négation dans nos conclusions, car nous pensons pouvoir montrer que les probabilités sont en faveur de l'existence de centres corticaux distincts et dans une certaine mesure autonomes, correspondant à chacun des principaux modes du langage, sans en excepter l'écriture. Nous disons « dans une certaine mesure autonomes » ; car nous admettons comme parfaitement démontrée l'influence des centres les uns sur les autres, surtout quand il s'agit de l'action des centres sensoriels sur les centres moteurs ; actuellement, la seule question importante est de savoir jusqu'où va cette influence. Nous croyons qu'il existe pour chacun des centres du langage deux catégories de symptômes : les uns, symptômes directs, résultent nécessairement de la destruction totale du centre ; les autres, symptômes indirects ou réflexes, surviennent en conséquence de la destruction du centre voisin ; il y aurait, entre les premiers et les seconds, cette même différence, si bien dégagée par Duchenne, qui existe entre la paralysie vraie et l'ataxie, fausse paralysie ; à notre avis, le gros problème à résoudre, pour une bonne classification des aphasies, consiste justement dans la différenciation de ces symptômes directs et réflexes, qui, actuellement, sont à peu près confondus.

D'ailleurs, nous n'avons nullement l'intention de présenter une étude complète de l'aphasie, aussi nous ne ferons que mentionner ou nous laisserons complètement de côté plusieurs points, soit parce que leur discussion nous a paru moins utile, soit parce que les éléments d'une discussion à leur égard nous ont fait défaut.

Le présent article ne s'occupera que des troubles du langage d'émission, c'est-à-dire de la parole articulée et de l'écriture spontanée, en laissant de côté les troubles de la mimique et de l'intonation, et réservant pour la troisième partie de notre étude ce qui concerne le langage de réception.

a. — TROUBLES DU LANGAGE ARTICULÉ
(*Aphasie motrice.*)

Il nous paraît nécessaire de bien préciser tout d'abord la valeur des termes que nous comptons employer. Pour les raisons que nous avons indiquées, le mot aphasie sans qualificatif est devenu absolument impropre pour désigner le trouble aphasique du langage articulé. Celui d'aphasie motrice proposé par Charcot et dont nous userons ne lui convient qu'à une double condition : c'est que d'abord il soit admis qu'il est conventionnel et qu'on en distrait le trouble de l'écriture auquel il s'appliquerait au même titre ; c'est en second lieu qu'il a un sens exclusivement clinique et qu'il ne préjuge à aucun degré le siège de la lésion productrice. Pour nous, aphasie motrice n'aura nullement la signification d'aphasie produite par une lésion de la troisième frontale.

Ainsi, par *aphasie motrice*, nous désignerons la totalité des troubles aphasiques que peut présenter la parole articulée. Celle-ci peut être troublée suivant plusieurs modes ; les variétés reconnues et décrites sont, ainsi qu'on le sait, au nombre de deux principales.

Dans un premier type, il s'agit d'une perte véritable des mots, celle-ci pouvant être totale ou partielle. Lorsqu'elle est totale, le malade est complètement muet, ou bien il n'a à son service qu'un ou deux mots, soit *oui*, soit *non*, ou bien un juron, ou encore un assemblage de sons sans signification. C'est cette variété qu'avait en vue Broca, celle qui se trouve reproduite dans les principales observations de cet auteur. Cependant elle est loin d'être uniforme, car, à côté des malades qui, ayant rapidement pris conscience de l'inutilité de leurs efforts, ont renoncé à parler, d'autres, au contraire, usent des quelques sons à leur disposition, pour fabriquer de véritables phrases, qu'ils débitent avec une grande volubilité, un grand luxe d'intonation et une mimique très variée, sans paraître s'apercevoir qu'ils ne parlent pas du tout.

Lorsque la perte des mots est partielle, le degré du déficit

est très variable, depuis la simple difficulté à trouver les substantifs et surtout les noms propres, jusqu'au moment où le nombre de mots est tellement restreint qu'on confine à la perte totale.

Dans un second type, le nombre des mots au service du malade est resté ou intact ou considérable, seulement l'usage que celui-ci en fait a cessé d'être correct, les mots pris individuellement ont une signification, mais les phrases construites avec ces mots sont défectueuses; s'il est souvent possible d'en deviner le sens général, elles sont parfois tout à fait incompréhensibles. Le plus souvent à ce trouble s'en adjoint un autre, un certain nombre de mots sont modifiés, le malade dira « imbénile » pour « imbécile », « cocoquin » pour « coquin », quelquefois le mot sera forgé de toutes pièces, ou n'aura plus qu'une lointaine ressemblance avec celui qu'il remplace. Du reste, il est facile de constater, chez presque tous, des traces du premier type, en ce sens que, chez presque tous, un certain nombre de mots sont totalement perdus ou ne sont évoqués que péniblement et après un long effort. Beaucoup de ces malades parlent volontiers, longuement, avec une grande volubilité, mais il s'en faut de beaucoup que ce soit une règle absolue; il en est d'autres au contraire qui sont taciturnes et avares de leurs réponses. Du reste, il en est peu, même parmi ceux qui se montrent bavards, qui parlent spontanément en dehors de certaines périodes d'excitation; d'habitude, il faut en quelque sorte les déclencher en leur posant des questions. A ce second type on a imposé la dénomination de *paraphasie : paraphasie pure* lorsque tous les mots prononcés sont corrects, *jargonaphasie* lorsque des mots forgés et incorrects sont intercalés dans le discours. Ces dénominations sont adoptées par tout le monde et on peut les conserver sans commentaires. Il n'en est pas de même de celle qu'il convient d'appliquer au premier type. Il est même difficile de se rendre un compte bien exact de la façon dont les auteurs le désignent; or il semble qu'il y a intérêt, pour le moment tout au moins, à ce que le nom qu'on voudra lui donner soit pris dans son acception purement clinique, et qu'il n'entraîne en aucune façon l'idée du siège de la lésion

productrice. Pour nous, nous le désignerons sous le nom d'*aphémie*, et nous choisissons ce mot, parce que c'est celui qui a été proposé par Broca et que le trouble qu'il nous servira à désigner paraît être celui que Broca avait plus spécialement en vue.

Nous comprenons donc sous la dénomination commune d'aphasie motrice tous les troubles aphasiques du langage articulé, ceux-ci formant trois variétés : aphémie, paraphasie, jargonaphasie.

Une autre question reste à résoudre, celle de savoir si chacune de ces modalités possède une individualité clinique et correspond toujours à une localisation anatomique différente.

L'examen du malade montre que, de même que les syndromes aphasiques se modifient, de même chacun de leurs symptômes est susceptible de transformation jusqu'à se remplacer; ainsi, une aphémie totale peut devenir partielle pour aboutir finalement à la paraphasie pure ou à la jargonaphasie.

De même au point de vue anatomique, s'il est exact que l'aphémie totale est produite plus souvent par des lésions antérieures, que la paraphasie coïncide plus souvent avec des lésions postérieures, il n'en est pas moins vrai qu'il existe à cet égard de très nombreuses exceptions, surtout quand il s'agit de l'aphémie incomplète et de la paraphasie.

Ainsi, l'individualité, clinique et anatomique, des trois troubles aphasiques, du langage articulé, n'existe pas au sens absolu du mot, si l'on s'en tient aux observations publiées avec autopsie : quelques exemples nous aideront à le démontrer.

Pour l'*aphémie totale et persistante* en relation avec *une destruction de la circonvolution de Broca*, il nous suffira de rappeler les principales observations de cet auteur et les principales de celles qui ont suivi son premier mémoire (Jaccoud et Dieulafoy, Perrier, Ange Duval, etc.); ces observations pures sont d'ailleurs, comme nous avons pu nous en rendre compte par la littérature, assez peu nombreuses; elles ne dépassent guère le chiffre de 10.

Mais dans certains cas *l'aphémie complète* coïncide avec

l'*intégrité de la circonvolution de Broca*; on peut en distinguer deux catégories : dans la première, la lésion siège sur le lobule de l'insula, dans la seconde sur les régions temporo-pariéto-occipitales.

Observation I[1]. — Homme de 71 ans, présentant un affaiblissement intellectuel prononcé ; il est atteint d'aphasie, mais sans hémiplégie de la face, ni des membres, n'a à sa disposition que cette phrase : « Si vous voulez, si vous voulez. » *Autopsie*, la 3e frontale est saine dans toute son étendue ; on trouve un ramollissement blanc qui occupe le lobule de l'insula, mais aussi toute la première temporale gauche et la base de la 2e frontale. Ce ramollissement occupe toute la couche corticale dans une épaisseur de 4 à 5 millimètres. La substance blanche est intacte au-dessous des points ramollis. Aucune altération dans les corps opto-striés, ni dans la capsule interne.

Obs. II[2]. — Homme de 22 ans, devenu en quelques heures aphasique, après avoir présenté de la céphalalgie et de la courbature. Il est incapable d'articuler aucune parole ; à toutes les questions, il répond « aï, aï », comprend néanmoins ce qu'on lui dit. Si on lui demande depuis combien de jours il est malade, il s'efforce de compter sur les doigts de sa main gauche, sans pouvoir réussir d'ailleurs à se faire comprendre. Il répond aussi de la tête à d'autres questions concernant son âge, sa profession, etc., il est capable encore de lire sa pancarte du regard. Il peut même ébaucher avec sa main gauche, d'une manière imparfaite, les lettres de son nom. Il y a donc simplement chez lui de l'aphasie motrice, sans agraphie et sans cécité ni surdité verbale. Hémiplégie droite, surtout des membres.

Autopsie. — La 3e frontale paraît intacte ; mais, au niveau du fond de la scissure de Sylvius, les circonvolutions de l'insula présentent un ramollissement grisâtre de 1 centimètre de long. Ce ramollissement n'entame pas, du tout, le pli du passage de la frontale et de la pariétale ascendante, au niveau de la partie inférieure de la scissure de Rolando ; néanmoins, dans sa partie la plus reculée, quand on soulève ce pli de passage, la substance grise qui se trouve en arrière et qui forme le fond de la scissure qui sépare ce pli de passage de l'insula, est ramollie. Vers la partie moyenne et supérieure des circonvolutions de l'insula, à la place de sa lobulation normale, cette partie moyenne est complètement affaissée et détruite. En longueur, le ramollissement a environ 3 centimètres et en largeur, 1 centimètre ; il s'enfonce sous forme de coin, sur une profondeur de 2 centimètres.

1. Dufour, Thèse de Nancy, 1881.
2. Bouisson, *Société anatomique*, 19 octobre 1888

Obs. III[1]. — Femme de 40 ans, prise d'un ictus apoplectique à la suite d'une dispute. Intelligence indemne. La malade fait signe qu'elle veut du pain; elle est aphasique; l'aphémie est complète; la malade n'a conservé que le monosyllabe « ma, ma, ma ». Un jour, étant en colère, elle prononça le mot « m... ». Elle ne peut chanter. Elle ne sait pas écrire et sait à peine lire, d'après les renseignements. Elle prend toutefois le livre qu'on lui tend, le fixe avec attention, le met dans le sens où il doit être lu, mais elle ne peut le lire à haute voix. Elle comprend les phrases écrites qu'on lui fait lire, mais elle ne peut y répondre que par la mimique. Elle se fâche, si, par des paroles ou par des phrases écrites, on semble ne pas s'intéresser à elle. Il lui est impossible de répéter les mots. La mimique est très accusée. Pas de surdité, ni de cécité verbale. Par suite du manque d'instruction de cette femme, il est impossible de savoir s'il existe de l'agraphie. La malade comprend parfaitement ce qu'on lui dit : elle lève le bras sain pour prendre les objets qu'on lui désigne, mais il lui est impossible de les désigner spontanément. Hémiplégie droite; sensibilité indemne, meurt subitement.

Autopsie. — Circonvolutions frontales indemnes; différentes coupes pratiquées sur le pied de la 3e frontale montrent qu'il n'y a aucune altération. Foyer d'hémorrhagie de la dimension d'une noisette, de 2 centimètres environ de long, sous l'insula gauche; il n'atteint pas le faisceau pédiculo-frontal inférieur; il a détruit l'avant-mur, la capsule externe, et s'étend jusqu'au corps strié qui n'est pas intéressé. Aucune autre lésion.

A ces trois observations on peut en joindre trois autres, relevées dans la statistique d'*Allen Star*[2], dans lesquelles l'aphémie totale coïncidait avec une lésion située en arrière. Nous ne mentionnons du reste que pour mémoire ces trois dernières observations, parce que nous ne sommes pas certains qu'elles se rapportent à une aphémie persistante.

Nous allons étudier dans le même paragraphe l'*aphémie incomplète*, la *paraphasie* et la *jargonaphasie* dans leur rapport avec la localisation des lésions comme nous venons de le faire pour l'aphémie totale, et nous verrons que là aussi, comme pour l'aphémie totale, la lésion varie de siège et d'étendue. Nous réunissons ces trois symptômes pour des raisons déjà en partie indiquées et dont nous allons com-

1. Raymond, Le lobule de l'insula et ses rapports avec l'aphasie, *Gazette des Hôpitaux*, juin 1890.
2. *In* Allen Star, Brain 1890, vol. XII, p. 82.

pléter l'énumération : ils se transforment facilement l'un dans l'autre; ils coexistent fréquemment; il est souvent difficile de les distinguer l'un de l'autre; en outre, ce sont ces formes que revêt le plus souvent l'aphasie motrice transitoire, ce qui explique qu'un grand nombre des observations où elles se rencontrent ne peuvent être utilisées qu'avec les plus grandes réserves, parce qu'on est privé du contrôle anatomique; enfin, il existe une dernière difficulté que nous signalons ici, c'est l'incertitude dans laquelle on est souvent quand il s'agit de décider si le trouble est d'ordre aphasique, anarthrique ou dysarthrique. Nous ne voyons guère qu'un caractère différentiel sur la valeur duquel l'avenir seul pourra renseigner, à savoir qu'il est rare que l'aphasique moteur n'articule pas nettement soit des syllabes, soit des séries de syllabes, ce qui n'a pas lieu pour le dysarthrique.

Les quelques observations qui suivent peuvent servir à démontrer ce que nous venons d'avancer au sujet de la variabilité symptomatique et anatomique de l'aphasie incomplète, de la paraphasie et de la jargonaphasie.

Obs. IV. — Cardiopathie rhumatismale, embolie cérébrale. Aphasie motrice pure et isolée. Foyer très circonscrit de ramollissement sur le pied de la circonvolution de Broca.

Kerl..., 43 ans. Depuis l'âge de 10 ans, il a eu 4 attaques de rhumatisme articulaire aigu. La 4e attaque, à 34 ans, en 1884, pendant la convalescence d'une bronchite, eut deux mois de durée. Depuis cette époque, nombre de petites attaques, moins fortes que les précédentes, mais entraînant cependant la cessation du travail pendant quelques jours et nécessitant l'emploi du salicylate de soude. A plusieurs reprises également, poussées d'endopéricardite améliorées par la digitale et les révulsifs locaux. Cependant, à part quelques palpitations, le malade travaillait facilement.

Pas d'accidents syphilitiques avoués ou constatés. Le 8 août 1891, Kerl..., couché dans son lit, lisait le journal quand brusquement il s'aperçut qu'il ne comprenait plus ce qui était imprimé : « pas plus, dit-il, que si c'eût été du russe. » En même temps, céphalalgie intense. Il essaya alors de s'endormir, mais il ne put y arriver et, même, il eut

1. Ballet et Boix, Aphasie motrice pure avec lésion circonscrite, *Archives de neurologie*, t. XXIV, p. 231.

du délire, voulant se lever, criant fort, etc. Le lendemain, le malade comprenait tout ce qu'on lui disait, voulait répondre, mais ne trouvait pas le mot; quelquefois, il disait un mot pour un autre, et s'apercevait de suite de son erreur, mais il ne pouvait la rectifier; il demandait une table pour un verre, et se désespérait quand on ne le comprenait pas.

Pas de paralysie, pas de convulsion, pas de perte de connaissance. Mémoire très affaiblie, affaiblissement cérébral et général très accentué, insomnie; il ne dormait qu'une ou deux heures sans cauchemar. Anorexie et dégoût des aliments, le malade passe quinze jours au lit; il est traité d'abord par des bains de pieds sinapisés, des compresses glacées sur la tête, des purgatifs, un peu plus tard par l'iodure de potassium.

La cécité verbale disparaît après peu de temps, mais l'aphasie motrice ne commence à s'amender qu'au bout de cette quinzaine. La céphalalgie, quoique moins intense, est capricieuse, augmentant, diminuant ou disparaissant brusquement.

Nous voyons le malade pour la première fois le 29 septembre 1891, un mois et demi après le début.

Pas de surdité verbale appréciable; pas de cécité verbale.

Aphasie motrice modérée, mais cependant très nette. Le malade hésite pour trouver les noms d'objets vulgaires comme « clef, crayon »; il y arrive cependant, mais ne peut trouver le nom d'un encrier.

Les images auditives n'actionnent pas le centre moteur; exemple : le malade ne dit pas spontanément « encrier », et il ne répète guère plus aisément le mot lorsqu'on le lui dit.

Le centre visuel actionne, au contraire, nettement le centre moteur; quand on lui fait lire le mot « encrier » le malade le dit parfaitement.

Quant à l'agraphie, il est difficile d'en juger, car le malade sait à peine écrire; cependant, il signe son nom sans plus de difficulté que d'habitude.

Il semblerait qu'il y ait un peu de paralysie faciale à droite : le sillon naso-labial gauche est beaucoup plus relevé, mais la femme du malade prétend avoir toujours vu ainsi la face de son mari; celui-ci approuve le dire de sa femme, et déclare que c'est de naissance.

Le diagnostic s'impose : aphasie motrice incomplète par lésion du pied de la 3e circonvolution frontale.

7 *novembre* 1891, état stationnaire; le malade revient nous voir.

17 *février* 1892, Kerl... entre à l'hôpital Saint-Antoine, pour des accidents cardio-pulmonaires qui ont débuté, il y a six semaines. Il a encore un degré assez prononcé d'aphasie; quand on le fait parler, on le voit quelquefois s'arrêter brusquement pour chercher un mot qu'il trouve très difficilement, et que souvent il ne peut arriver à trouver. Pas de paraphasie.

Depuis longtemps, il peut lire aussi bien qu'avant son accident. Pas de troubles visuels; pas de troubles de la sensibilité. Pas de troubles moteurs. Réflexes normaux.

Les jours suivants, accidents pulmonaires progressifs : œdème, puis anasarque. Mort le 30 mars 1892.

Autopsie. — *Cerveau :* Artère basilaire non athéromateuse, artère sylvienne gauche normale.

Hémisphère gauche : Lorsqu'on écarte le pied de la troisième frontale, de celui de la frontale ascendante, on constate au fond du sillon un foyer jaune ocreux déprimé, ne dépassant pas comme dimension une pièce de 20 centimes en argent. Aucune altération non seulement des autres circonvolutions, mais encore du reste de la troisième frontale.

Hémisphère droit : Les circonvolutions de la zone motrice sont intactes, mais, en écartant les lèvres de la scissure de Sylvius, on tombe sur un large foyer de ramollissement de 7 centimètres environ de longueur. Il intéresse en bas toute la première circonvolution temporale et la partie moyenne de la deuxième; en haut, il rase le pied des circonvolutions de l'insula; en arrière, il va jusque sur le pli de passage qui coiffe le fond de la scissure de Sylvius, mais sans atteindre le lobule de l'insula; la pie-mère est adhérente à la substance cérébrale ramollie qui se laisse arracher avec elle.

En profondeur, le ramollissement de l'hémisphère gauche est tout à fait superficiel, et n'intéresse exactement que la substance grise; à une petite distance, dans la substance blanche, il n'y a pas de corps granuleux. Le foyer de l'hémisphère droit entame notablement la substance blanche sous-jacente. Aucune lésion dans les noyaux gris de la base, ni dans les ventricules.

Cette observation, très détaillée, montre qu'une *lésion de la circonvolution de Broca* peut entraîner l'*aphémie incomplète*, mélangée de paraphasie. Elle n'est pas unique, car le rapport de Naunyn[1], au Congrès de médecine interne allemand, présente plusieurs cas aussi nets d'aphémie incomplète avec paraphasie, liée à une lésion antérieure ; nous nous contentons de les mentionner. A un autre point de vue, elle est un exemple de ces cas où une lésion du centre de la parole articulée s'accompagne de troubles de la lecture; mais elle n'indique nullement par quel mécanisme s'effectue cette association symptomatique. Il est loisible assurément d'admettre une action directe du centre de la parole articulée sur celui de la lecture ; mais voici une autre observation à certains points de vue comparable à la première et à propos

1. NAUNYN. *Verhandlungen des Congr. f. innere Medicin*, 1887.

de laquelle semblable interprétation paraitra difficilement admissible.

Obs. V[1]. — F. W... manœuvre; traité à la Clinique, au commencement d'août 1878, pour une lésion valvulaire (insuffisance et rétrécissement mitral) non compensée, et renvoyé, amélioré, après l'usage de la digitale. C'est un droitier. Le 31 août, il revient à l'hôpital; on rapporte que le 30, à midi, au moment de manger, il a soudain roulé les yeux, gémi, puis a perdu connaissance. Lorsqu'il revint à lui, au bout d'une heure environ, il remarqua sur-le-champ qu'il était incapable de rien dire hormis les mots « du » et « ich »; il paraissait cependant tout comprendre. Le 31 août, on trouvait l'état suivant (nous ne donnons que ce qui est relatif au système nerveux, parce que le cas doit être publié en détail autre part, eu égard notamment aux particularités très intéressantes de la sensibilité) :

Expression de la physionomie indemne, ne traduisant aucune douleur, le patient jette un regard calme autour de lui. L'ensemble de l'examen laisse la conviction que la connaissance est parfaite et que l'intelligence n'a subi aucune espèce de dommage.

On constate à la face une légère paralysie des branches inférieures du facial droit, moins mobile que celui de gauche, lorsque le malade se propose volontairement de faire des grimaces d'un seul côté, ou lorsqu'il essaie de rire, etc. Il faut même remarquer que cette parésie, tout en s'affaiblissant graduellement, ne disparait pas cependant complètement car, le 30 janvier 1879, la commissure buccale droite se trouvait encore un peu abaissée, et la moitié droite des lèvres se contractait moins.

D'ailleurs, pas la moindre paralysie motrice perceptible, nulle part, ni aux extrémités, ni dans le domaine de l'un quelconque des nerfs craniens, ni en particulier à la langue.

Ce dont on est frappé, c'est d'une anesthésie étendue à tout le corps, qui, sur la moitié droite, atteint par places jusqu'à la perte complète du sentiment. Le patient ne sent absolumént rien au bras, ni à la jambe; on peut lui transpercer la jambe et un pli de la peau sur le bras sans qu'il en ait conscience; on a pris soin, au préalable, de lui fermer les yeux; il ne sent pas, sur le côté gauche du moins, de fines piqûres d'épingles. En revanche, et c'est là une particularité surprenante, le patient est capable, du membre droit tout à fait anesthésique, de différencier, d'estimer en toute assurance avec exactitude, des poids de 175 et 200, 150 et 175 grammes. Les jours suivants, l'anesthésie rétrocède si bien que le 5 septembre, le malade sent et localise correctement partout les contacts les plus légers.

Les organes des sens ne présentent aucune espèce d'anomalie; il n'existe notamment pas de troubles de la vue, pas d'hémianopsie.

1. Nothnagel, *Maladies de l'encéphale* (traduct. française), 1885, p. 394.

Il existe une aphasie et une agraphie complète, ainsi qu'une alexie partielle. Le malade ne peut ni parler spontanément, ni répéter des propositions, des mots, des nombres variés, des lettres prononcées devant lui dans ce but. Deux mots seuls sont à sa disposition « ich » et « du »; ou bien il ne désigne pas les objets qu'on tient devant lui, ou bien il les considère en secouant la tête et demeure muet, ou bien il dit « ich » ou « du », la plupart du temps « ich »; il donne en même temps parfaitement à entendre par l'expression animée de sa physionomie, qu'il comprend tout ce qu'on dit devant lui et qu'il connaît les objets qu'on lui présente. Il peut lire l'écriture imprimée, particulièrement certains mots dont il saisit le sens, sans être capable de les émettre oralement. Lui montre-t-on, par exemple, les mots imprimés « Kind, Sonne » en lui demandant s'ils ont la même valeur que « Pferd, Haus, Wasser », il secoue résolument et négativement la tête, mais il répond à la même question par un signe affirmatif, quand on prononce les mots « Kind, Sonne ». Il ne comprend pourtant que certains mots à la lecture, et non la pluralité, et ne saisit pas le sens cohérent de la proposition la plus simple de cinq à six mots. Le patient copie d'après un livre, certains mots « Kind, Thür », mais à la condition de comparer continuellement chaque lettre imprimée avec celle qu'il écrit. Lui enlève-t-on son modèle pour le prier d'écrire une seconde fois les mêmes mots, il est incapable de cette besogne. Il ne peut non plus écrire les mots qu'on lui dicte; il écrira par exemple, au lieu de Iena, Minu; Grafa, au lieu de Grendorf, sa ville natale. Il n'y a que son nom, son âge, le jour de sa naissance, qu'il soit capable d'écrire correctement lorsqu'on l'y invite, tout à fait de mémoire : Franz Vogt, 28, 19 (août); mais à l'occasion, il écrira aussi Fraz.

L'intelligence des représentations figurées (dessins) est conservée.

Quelques jours plus tard, le patient se mettait à parler un peu, émettant d'abord quelques mots, puis, son bagage s'augmentant chaque jour davantage, de petites propositions. Ce qui demeura le plus difficile pour lui, ce fut d'intervertir l'ordre des mots, ainsi, par exemple, de dire « Stielbesen » au lieu de « Besenstiel », « Vogt Franz » au lieu de « Franz Vogt ». Mais l'amélioration à cet égard fut aussi telle qu'à fin novembre, il avait presque complètement recouvré la faculté de parler.

Malgré le retour de la parole, il conserva l'alexie et l'agraphie. Qu'on veuille prendre, à titre d'exemple, connaissance de l'épreuve écrite que voici, datant de la fin d'octobre. On lui dicte : « Der Kukuk auf dem Zaune sass, es regnete sehr, und er ward nass »; il écrit : « der kuku fau ben senz sah, siexerayte rejce utu heriat nias ». Je lui fis prendre des leçons de lecture qui, au bout de peu de semaines, le remettaient en état de lire parfaitement. Je passai en décembre à l'enseignement de l'écriture et en peu de temps cette aptitude reparut à son tour.

Dès lors le malade eut à souffrir de divers malaises résultant du défaut de compensation croissant et continu de sa lésion valvulaire.

Toutefois, quand on l'examinait superficiellement, rien ne témoignait plus de la gravité de l'affection cérébrale existante.

Le 30 janvier 1879, au matin, on remarque que le patient est redevenu muet, qu'il ne peut absolument rien dire, qu'il n'entend qu'avec effort la voyelle a. Intelligence tout à fait indemne en apparence. Il comprend soi-disant le sens de tous les mots imprimés; il écrit correctement et rapidement sous la dictée : Nein, ja, Iena, Franz Vogt; mais au lieu de « Garten » il écrit « Gaten », il est vrai qu'après avoir vu écrire devant lui « Garten » il efface « Gaten » pour écrire le mot correctement. Aucune espèce de paralysie (à part l'ancienne parésie faciale du côté droit); rien non plus à la vue ou à la langue. En revanche, toute la moitié gauche du corps est le siège d'une anesthésie très marquée, qui même est absolue sur l'extrémité supérieure. Le sens de la pression est si complètement éteint, qu'il ne s'aperçoit pas qu'il a sur le dos de la main un poids d'une livre. Malgré cela, le sens musculaire de l'extrémité supérieure gauche n'est pas le moins du monde entravé, le malade différencie avec certitude 150 et 175 grammes, 175 et 200 grammes; il juge parfaitement de la situation de son membre quand on lui ferme les yeux, et saisit sans hésitation, les yeux ouverts, une épingle.

Pendant la journée, notamment l'après-midi, la faculté de parler a déjà reparu particulièrement avec la sensibilité; on est tout surpris que, le matin du 31 janvier, la sensibilité soit redevenue tout à fait normale, et que la parole soit aussi coulante que le soir du 29. Les phénomènes cérébraux ne se modifient dès lors plus jusqu'à la mort.

Le 28 mars, se produisait une oblitération embolique de l'artère cubitale droite. Le 26, embolie de l'artère centrale de la rétine droite. Le 31, le malade succombe à son affection cardiaque.

L'autopsie révèle une insuffisance mitrale avec rétrécissement de l'orifice; insuffisance tricuspide; infarctus dans les reins, embolie de l'artère cubitale droite, stase dans le foie, la rate et les reins.

Au cerveau, hyperhémie veineuse de la pie-mère, aucune anomalie dans l'hémisphère droit. A gauche, siège une altération qui occupe la surface des parties suivantes : moitié antérieure du tiers inférieur de la frontale ascendante, profondeur du sillon prérolandique en son segment latéral, fragment étroit du pied de la seconde frontale, segment le plus postérieur (partie operculaire) de la troisième frontale (circonvolution de Broca). Partout en ces régions, l'écorce paraît légèrement déprimée au-dessous du niveau des territoires environnants, elle est jaune et ferme. Les 3e, 4e, 5e circonvolutions de l'insula présentent les mêmes attributs, la coupe décèle que l'altération reste absolument limitée à l'écorce qui, sur toute l'étendue du foyer, offre une démarcation tranchée, elle apparaît au-dessus de la substance blanche sous forme d'une lame jaune, ferme, cicatricielle de 1 à 2 millimètres et demi d'épaisseur; ce n'est que dans la zone du pied de la deuxième frontale que la

consistance est molle, gélatineuse. L'examen le plus minutieux de l'encéphale me permet de découvrir aucune autre anomalie.

Ici encore, nous voyons coïncider avec un foyer destructif, plus étendu il est vrai, mais à localisation principalement antérieure et n'affectant nullement le pli courbe, des troubles de la parole articulée, de l'écriture et de la lecture. Il est clair que si le malade avait succombé au moment où le syndrome était au grand complet, on eût pu se croire autorisé à rattacher l'alexie à la destruction du centre de Broca. Mais le malade a survécu, le syndrome s'est modifié; seulement, au contraire de ce qui s'est produit dans l'observation précédente, c'est l'aphasie motrice qui a été transitoire, tandis que l'alexie a persisté alors qu'il est spécifié dans l'observation que le foyer ne s'étendait pas au pli courbe. Quelle que soit la façon dont s'est restaurée la parole articulée il est difficile d'admettre ici que le ramollissement de la circonvolution de Broca ait déterminé l'alexie.

Quant à l'*aphémie incomplète, avec paraphasie et jargonaphasie*, à la suite *des lésions postérieures* (lobule de l'insula, lobe temporo-sphéroïdal), c'est un fait banal; le remarquable travail de Henschen[1], qui a réuni tous les cas de lésions postérieures, pour en dégager la localisation de l'hémiopie, est particulièrement intéressant à compulser à ce sujet. Autant que nous avons pu nous en rendre compte par la lecture des 170 observations principales recueillies par Henschen dans la littérature ou dans son service, la jargonaphasie est très fréquente à la suite des foyers postérieurs; mais le plus souvent, elle marche de pair avec une diminution plus ou moins considérable du registre des mots: il y a donc aussi un certain degré d'aphémie. Cependant, malgré les difficultés d'interprétation qui abondent devant un cas donné (nous avons pu bien souvent le constater), les faits, en général, semblent montrer que l'aphémie incomplète correspond plus souvent à des lésions antérieures, la paraphasie persistante à des lésions postérieures; cette conclusion très réservée nous paraît être la seule qui soit justifiée par les observations et les autopsies publiées. Nous ne croyons pas

devoir différencier plus complètement l'aphémie incomplète, la paraphasie et la jargonaphasie, soit dans leur évolution clinique, soit dans leur localisation anatomique.

De même que ces trois troubles de l'aphasie motrice se confondent souvent en clinique et peuvent correspondre à des localisations anatomiques semblables, de même leur diagnostic avec l'anarthrie est fréquemment très difficile, parfois impossible même pendant de longues semaines d'observation : nous en avons pu faire souvent l'expérience.

Voici une observation personnelle dans laquelle le diagnostic de l'anarthrie était aisé au maximum, grâce à l'existence d'une paralysie considérable des lèvres, de la langue, du voile du palais, du larynx et des membres : l'autopsie a confirmé ce diagnostic, en montrant de grosses lésions à peu près symétriques au niveau des corps opto-striés, avec une écorce absolument saine même à l'examen après durcissement par la méthode des coupes sériées de Brissaud. Nous ferons suivre cette observation de deux autres que nous empruntons à Lépine et à Sollier ; dans ces dernières observations, le diagnostic doit rester en suspens entre aphémie incomplète ou dysarthrie, à notre avis.

Obs. VI (personnelle). — Malv... 63 ans, passementière, entre à l'infirmerie de l'hospice d'Ivry (service de M. Gombault), le 4 mai 1893.

D'après une note écrite par la malade, ses parents se portaient bien. Elle a toujours joui d'une bonne santé; ne paraît avoir fait aucun excès alcoolique, a eu trois enfants (un mort âgé de 15 jours, en nourrice, de choléra infantile ; une fille morte à 30 ans probablement de tuberculose pulmonaire ; un fils mort fou il y a quelques mois à l'âge de 40 ans).

Début de l'affection actuelle en fin mai 1878, attaque brusque avec vertiges, sans perte de connaissance complète. Hémiplégie droite d'emblée; immédiatement, la malade fut gênée pour avaler; on dut l'alimenter avec un instrument en caoutchouc. Depuis, l'état s'est peu modifié ; la malade n'a jamais pu prononcer un mot, elle a perdu la faculté de souffler, de crier, de serrer les lèvres, d'embrasser, etc.

État actuel, le 8 mai 1893 :

La malade reste continuellement dans la position demi-assise (voir photographie), la tête penchée en avant, la bouche demi-entr'ouverte, laissant passer le bout de la langue; toute la moitié inférieure de la face est presque sans expression.

La malade peut encore affronter les lèvres, mais incomplètement,

et plus difficilement à droite ; ne peut siffler, ni souffler une bougie ; la lèvre inférieure est tombante à un degré prononcé.

La langue ébauche quelques mouvements de latéralité, d'élévation de la pointe, de projection en avant ; mais la malade ne peut la faire claquer.

La parole est impossible ; même les syllabes ne peuvent être pro-



noncées. Le cri est nul ; aphonie totale. Elle ne peut faire l'effort — elle ne peut se moucher.

Pour avaler, la malade se sert surtout de la joue gauche, et incline la tête de ce côté. La déglutition s'opère à peu près quand la malade va lentement, et s'il s'agit de choses solides ; si les liquides sont avalés trop vite, il y a des quintes de toux.

La mastication est très gênée ; la malade mange, la tête penchée en avant ; et pour faire le second temps de la déglutition, elle repousse sa

langue en arrière avec la cuiller ou le doigt. Les aliments passent alors plus ou moins complètement dans le pharynx; il en sort par les commissures labiales, surtout la droite, qui reste plus entr'ouverte que la gauche; les aliments liquides ne reviennent pas par le nez, — salivation incessante; la salive s'échappe surtout par la commissure labiale droite.

Pas d'atrophie de la langue; pas de tremblement fibrillaire dans les muscles de la langue ou des lèvres.

Pas de strabisme, pas de modifications pupillaires. La vue reste bonne.

La malade ferme volontairement les deux paupières; peut-être un peu incomplètement, mais cela aussi bien à droite qu'à gauche; seulement, quand on essaie d'ouvrir les paupières en disant à la malade de résister, on éprouve une plus grande difficulté à gauche qu'à droite; de même, quand on essaie d'empêcher l'occlusion, la résistance à vaincre est plus grande à gauche.

Les rides paraissent aussi marquées à droite qu'à gauche.

Le front se plisse volontairement avec assez d'énergie à droite comme à gauche; mais le mouvement est lent.

Du côté des membres. — Hémiplégie droite. La moitié droite de la figure est plus tombante: commissure labiale très abaissée; muscles sans tonicité, pas de contracture.

Le membre supérieur droit est collé contre le tronc. Les mouvements spontanés sont impossibles. La contracture, très développée, empêche même les réflexes tendineux de se produire (bras collé contre le thorax; avant-bras demi-fléchi; doigts fléchis en masse dans la paume; la malade doit avoir continuellement un bourrelet dans la main, pour empêcher les ongles d'entrer dans les chairs). On ne peut imprimer que des mouvements très limités aux diverses articulations qui ne sont pas déformées ni gonflées. Il y a une atrophie en masse, mais peu marquée; pas d'atrophie musculaire localisée; pas de tremblements fibrillaires.

Au membre inférieur droit, les contractures sont moins marquées. La malade peut soulever le talon, du lit à une faible hauteur; il lui est impossible de relever le pied, de le faire mouvoir latéralement, de plier le genou. Le membre reste dans l'extension, le genou un peu fléchi, le pied avec un léger degré varus équin, les orteils redressés en masse sur le dos du pied. On ne peut provoquer les réflexes rotuliens. pas de contractions fibrillaires.

A gauche, la malade se sert suffisamment de ses membres: pas de contractures. Cependant, elle est confinée au lit. Avant d'entrer à l'hospice, il y a deux ans, elle pouvait descendre trois étages et aller dans la rue.

La malade lit facilement toute écriture; elle a pu le faire de suite après l'accident. Elle écrit suffisamment bien de la main gauche; elle s'est mise à écrire facilement après son attaque.

L'intelligence est conservée. La malade comprend aisément toutes

les questions posées ; elle répond en écrivant, quelquefois aussi par un signe de tête.

Pas de grosse hémiopie.

La sensibilité est partout conservée, par le tact et la figure.

Examen du larynx (dû à l'obligeance de M. le Dr Tissier, suppléant M. Gombault, le 29 juillet 1893).

Atropie extrême et bilatérale des muscles intrinsèques des cordes vocales, surtout à gauche, sur la paroi entièrement lisse, on ne voit qu'une mince ligne indiquant les cordes vocales. Au moment des efforts de phonation, c'est la corde gauche qui se rapproche le plus, jusqu'à arriver à la position intermédiaire. Les replis épiglottiques et ary. épiglottiques sont à bords amincis. Pendant la phonation, les efforts de toux, les piliers se rapprochent, la base de la langue est projetée en arrière ; sa sensibilité réflexe est conservée.

Durant les mois qui suivirent, la malade fit plusieurs séjours à l'infirmerie. État stationnaire. Mort le 20 juin 1894.

Autopsie : Les artères de la base sont dilatées et athéromateuses ; en particulier, les vertébrales et la partie inférieure du tronc basilaire.

Foyers celluleux dans la protubérance.

Nombreux foyers de ramollissement anciens, dans toute l'étendue du corps opto-strié des deux côtés. L'écorce est saine partout.

L'examen après durcissement, pratiqué en coupes sériées minces, (méthode de Brissaud), a permis de topographier exactement, de millimètre en millimètre, les lésions des noyaux centraux ; pas de foyer au niveau de l'écorce.

A côté de cette observation d'une netteté absolue comme type de paralysie bulbaire avec anarthrie totale, voici maintenant les deux observations dont l'interprétation, à notre avis, doit rester douteuse : nous les empruntons à un mémoire de M. Raymond sur les aphasies dans le lobule de l'insula (*Gaz. hôpitaux*, 1890).

Obs. VII[1]. — Femme de 31 ans, frappée d'apoplexie à la suite d'une vive émotion. Intelligence nette. L'articulation des mots est difficile : la malade se trompe fréquemment pour certaines syllabes, quand elle veut prononcer des noms propres ; le plus souvent elle ne parvient à dire exactement son nom qu'après qu'on l'a prononcé devant elle. Pas d'amnésie ; elle sait le nom de tous les objets ; hémiplégie droite, moindre au membre inférieur.

Autopsie. — Foyer hémorrhagique de la dimension d'une noisette

1. Lépine, *Soc. anatomique*, 1874.

ayant envahi la substance blanche et une minime portion de la substance grise de la circonvolution la plus antérieure de l'insula. La circonvolution de Broca est absolument saine.

Obs. VIII[1]. — Homme de 67 ans, atteint, il y a seize ans, d'une hémiplégie droite complète, causée par une attaque d'apoplexie. A cette époque, il aurait présenté de la paraphasie, demandant, par exemple, ses chaussures pour son pantalon, etc.; il présente une aphasie presque absolue ; il a encore à sa disposition quelques mots rares qu'il prononce à voix basse et qui sont très difficiles à saisir; souvent même, il ne peut rien répondre et se contente de faire des signes avec la tête. Il ne répète pas les mots qu'on prononce devant lui. Sa mémoire est très affaiblie.

A l'autopsie. — Circonvolution de Broca intacte, ancien foyer hémorrhagique au niveau des circonvolutions de l'insula, empiétant sur le noyau lenticulaire; il occupe la capsule externe, et a détruit l'avant-mur.

Ce dernier parallèle permet de conclure qu'en clinique, il existe de nombreux points de contact entre l'aphasie motrice et la dysarthrie; pour cela, il nous paraît prudent de ne tenir compte que des observations avec autopsie, quand on veut les ranger dans l'aphasie sous-corticale ou dans la dysarthrie.

Il nous reste à examiner une dernière question : celle de savoir si la destruction isolée mais étendue de la troisième circonvolution frontale se révèle par une symptomatologie suffisamment caractérisée. L'étude des observations examinées avec la méthode que nous avons précisée, au début de ce travail, nous permet de conclure à l'existence d'un seul symptôme lié uniquement à la localisation : l'aphémie totale et persistante. Nous rappellerons que ces observations ne dépassent guère le chiffre de 10.

Certains auteurs ont, il est vrai, élargi cette symptomatologie de la troisième circonvolution frontale, en déclarant que l'agraphie, l'aléxie et la surdité verbale étaient toujours associées à l'aphémie totale, cela à des degrés divers (Wernicke, Déjerine) : il s'agit ou d'une agraphie et d'une alexie

1. Sollier, *Soc. anatomique*, février 1888.

complètes, ou de troubles latents, portant surtout sur la lecture et l'audition verbale (Déjerine et Mirallié, Thomas et Roux). Nous nous sommes déjà expliqués sur la valeur que pouvait présenter, au point de vue du diagnostic du siège de la lésion, la catégorie des troubles latents de l'écriture et de la lecture; nous n'y reviendrons pas. Quant à l'autre groupe de symptômes (agraphie et cécité verbale totales), il est peu d'observations où l'on ne puisse expliquer leur coexistence avec l'aphémie, par la présence de lésions disséminées, au niveau du pli courbe ou ailleurs. Par contre, nous connaissons des observations dans lesquelles une destruction de la 3e circonvolution frontale a déterminé une aphémie totale et persistante, sans alexie ni agraphie (Obs. X et XI). Nous donnerons ces observations, en détail, dans le paragraphe suivant, qui doit traiter de l'agraphie.

Dans le même ordre d'idées, c'est-à-dire au sujet de la fréquence des lésions disséminées au cours d'une aphasie complète, nous transcrivons l'observation suivante; elle est très courte au point de vue clinique, le malade n'étant resté que quelques jours à l'infirmerie de l'hospice; mais l'examen anatomique a montré de nombreux foyers antérieurs et postérieurs, au niveau de l'écorce et dans la substance blanche:

Obs. IX. — Cal..., 42 ans; entré à l'hospice, il y a un mois, pour une hémiplégie droite avec contractures et une aphasie motrice totale.

Examen le 22 *décembre* 1893. — Le malade ne peut dire que quelques mots : oui, non, de temps en temps, après avoir fait effort, il nomme un objet usuel.

Il ne peut écrire; quand on le lui demande, il fait signe qu'il ne peut plus tenir la plume, en montrant sa main droite. Il ne veut pas écrire de la main gauche.

Il ne lit plus. Pas de surdité verbale.

Hémiplégie droite avec contractures.

Nous avons pu avoir quelques renseignements sur le début de l'affection, par le directeur des Frères de Passy, qui connaissait le malade depuis douze ans; il y a dix mois brusquement, en faisant sa classe, Cal... perdit connaissance et se réveilla privé de la parole et paralysé du côté droit.

Mort subitement, dans son dortoir, le 25 février 1894.

A l'autopsie. — Cerveau : La dure-mère est légèrement adhérente

par sa face interne aux méninges sous-jacentes et à l'écorce, principalement au niveau des zones rolandiques; cependant, pas de néo-membranes hémorrhagiques; pas de pachyméningite externe; calotte osseuse normale.

L'*hémisphère droit* (faces externe, interne) paraît sain.

L'*hémisphère gauche* présente, au niveau du pied de la 3ᵉ circonvolution frontale, un ramollissement jaune, kystique en partie, assez limité; ce foyer se prolonge le long du tiers inférieur de la circonvolution ascendante. En arrière, un autre ramollissement, plus étendu en longueur, occupe la partie postérieure de la 2ᵉ temporale.

On fait durcir le cerveau.

Après durcissement, les coupes macroscopiques sériées montrent des foyers de ramollissement bien plus nombreux que lors du premier examen : en arrière, foyers qui ont détruit la moitié postérieure de la 2ᵉ circonvolution temporale, et atteignent le pli courbe, dans sa totalité, comme on peut s'en rendre compte sur les coupes successives; en avant, foyer au niveau du pied de la 3ᵉ frontale, de la 2ᵉ frontale et de la moitié inférieure de la frontale ascendante. Dans la substance blanche, on trouve un gros ramollissement au niveau de la tête du noyau caudé, et plusieurs foyers en pleine capsule interne.

Ainsi, malgré toutes les observations publiées depuis, observations trop complexes souvent, la symptomatologie de la 3ᵉ circonvolution frontale gauche se réduit à l'unique symptôme mis en lumière par Broca : la perte totale et persistante du langage articulé.

b. — TROUBLES DE L'ÉCRITURE (*Agraphie*)

On a vu que, pour l'aphasie motrice, nous nous sommes occupés uniquement des troubles que présente la parole spontanée; de même, nous n'envisagerons ici que ceux de l'écriture spontanée, et nous les désignerons par le terme générique d'agraphie.

De même, nous n'avons l'intention de mettre en œuvre que les arguments anatomo-cliniques, pour l'écriture spontanée comme pour la parole.

L'agraphie peut être *totale* ou *incomplète*, *permanente* ou *transitoire;* elle peut, d'autre part, présenter un phénomène analogue à la paraphasie : ainsi, les gens qui se trompent de

lettre, qui transposent les syllabes, écrivent un mot pour un autre, etc., sont atteints de ce trouble particulier, appelé *paragraphie*. Il resterait même à savoir s'il n'existe pas un trouble de l'écriture faisant en quelque sorte pendant au trouble dysarthrique de la parole articulée ; d'ailleurs, pour Wernicke déjà, certaine forme d'agraphie antérieure devait reconnaître comme cause la perte des mouvements fins des doigts nécessaires pour bien écrire.

Malheureusement, l'étude clinique de ces différents troubles ne paraît pas avoir été poussée bien loin ; et, en parcourant la littérature des aphasies depuis Broca, l'on est tout étonné de trouver à peine quelque 20 cas anatomo-cliniques dans lesquels les troubles de l'écriture aient été bien étudiés, pendant une période suffisante.

De même que cela avait été fait pour la parole articulée, M. Déjerine surtout a étudié séparément les troubles de l'écriture spontanée, de la copie du manuscrit ou de l'imprimé, de l'écriture sous dictée ; de même que pour le langage articulé, nous ne nous en occuperons pas ici, remettant cette étude avec celle du langage de réception auquel elle ressortit plus spécialement.

Nous arrêterons là l'étude séméiotique de l'agraphie.

Il nous resterait à rechercher la valeur des différentes modalités du symptôme « agraphie » au point de vue du diagnostic du siège de la lésion. De même que pour l'aphémie, l'agraphie paraît résulter de lésions antérieures et de lésions postérieures; cependant, les lésions antérieures semblent produire plus souvent l'agraphie totale et persistante; les postérieures, la paragraphie au moins à une certaine période de leur évolution clinique. Mais cette étude des localisations anatomiques des différents modalités symptomatiques de l'agraphie est, à l'heure actuelle, encore à peine ébauchée; les documents sont peu nombreux, difficiles à interpréter. Sur ce terrain anatomique, une seule question nous paraît intéressante à résoudre pour le moment, c'est de savoir s'il existe pour l'écriture un centre cortical, et en second lieu, s'il est possible de déterminer la place de ce centre.

Assurément, il y a des observations, peu nombreuses il

est vrai, où l'agraphie s'est montrée totale et comme seul symptôme permanent. Ceci semble déjà constituer une présomption en faveur de l'existence d'un centre distinct pour l'écriture, car on comprendrait mal, s'il en était autrement, que la lésion d'un centre affecté à une fonction autre que l'écriture, ne déterminât pas, en même temps que l'agraphie, d'autres troubles, soit du langage, soit du mouvement. Malheureusement tous ces cas sont des cas purement cliniques laissant place à des suppositions diverses; l'une d'entre elles consiste à penser qu'il pourrait bien s'agir d'une lésion sous-corticale, c'est-à-dire intéressant les fibres qui vont actionner les centres moteurs inférieurs; il y aurait alors lieu d'invoquer un mécanisme analogue à celui qui préside à la dysarthrie. Nous ne retiendrons donc ces faits qu'autant qu'ils constituent une présomption favorable, non une démonstration de l'existence d'un centre graphique.

Toutefois il est permis d'aller plus loin dans l'examen du problème, car il existe quelques observations qui, celles-là, comportent un examen anatomique.

Ces observations, il nous paraît difficile de les considérer autrement que comme une démonstration de l'indépendance des images graphiques; elles ont trait à la perte isolée soit du langage articulé, soit de l'audition verbale, soit de la lecture, avec conservation parfaite de l'écriture spontanée; dans toutes d'ailleurs, il s'agit d'une lésion corticale siégeant dans le point assigné aux diverses images verbales.

1° Conservation de l'écriture spontanée coïncidant avec la perte des images verbales d'articulation.

Obs. X[1]. — B... 52 ans, peintre. Interrogatoire difficile (le malade est complètement aphasique), mais il écrit spontanément : « Je suis paralysé par apoplexie depuis dix-sept ans; j'ai perdu le côté droit, la parole, etc. » Il écrit avec la main gauche quoique avec un léger tremblement; les objets qu'on lui présente (chaîne, anneau, argent), il

1. Kostenitsch, Ueber einen Fall von motorischer Aphasie, zugleich ein Beitrag zur Frage nach der anatomischen Grundlage der Pupillenstarre. (*Deutsch. Zeitschrift f. Nervenheilkunde*, 1893, Heft. 5 *u.* 6.)

les écrit de suite; tandis qu'il ne peut prononcer que le mot : « Ja »; la compréhension de la parole est absolument intacte.

Il lit, en comprenant tout, sans parler. Il chante des mélodies, sans pouvoir parler le texte correspondant. Il peut compter de tête.

Il peint et dessine même avec la main gauche.

Il fait comprendre qu'il a eu la syphilis, il y a un peu plus de vingt ans.

Rien à l'examen ophtalmoscopique, mouvements des yeux normaux; pupilles étroites, insensibles à la lumière.

Phénomènes paralytiques : parésie du facial inférieur droit; contracture en flexion de la main, de l'avant-bras, et des doigts; contracture en extension de la jambe droite avec exagération des réflexes rotuliens.

Pas de troubles de la sensibilité, ni des sphincters.

État absolument stationnaire.

En 1892 : crises répétées d'étourdissements; même pertes de connaissance, sans apparition de nouveaux phénomènes paralytiques.

Le malade meurt dans une de ces crises, en août 1892.

Autopsie. (Dr Moses.) — (Examen anatomique du cerveau par le Dr Oppenheim).

L'hémisphère gauche présente de grosses altérations; en bloc, il est plus petit que le droit, surtout au niveau du lobe frontal. La pie-mère, sur la portion de l'hémisphère qui va de la pointe frontale à la circonvolution centrale antérieure (circonvolution frontale ascendante), est fortement épaissie, fait corps par places avec la substance corticale, dont elle est séparée en d'autres points par un épanchement qui s'écoule quand on enlève la pie-mère. Sur les autres parties du cerveau gauche comme du cerveau droit, la pie-mère est peu épaissie et opaque. En tâtant le lobe frontal gauche qui ne se laisse pas délimiter à travers la méninge épaissie, on trouve du tissu ferme seulement dans la portion antérieure pendant que le tissu est ramolli jusqu'à la circonvolution centrale antérieure; de cette circonvolution centrale antérieure, la portion supérieure seule est conservée; l'examen microscopique montrera la part que prend au ramollissement sa portion inférieure.

Intégrité, à l'examen macroscopique, du præcuneus, du cuneus et du lobe temporal.

Sur une coupe sagittale, on voit que la substance blanche est ramollie dans la région du noyau caudé et de la capsule interne.

Sur une coupe transversale passant par la pointe du lobe frontal gauche, le foyer, partant de l'extérieur, pénètre dans la profondeur, si bien que toutes les circonvolutions externes sont attirées en dedans, tandis que les circonvolutions internes et inférieures sont intactes sur la coupe. La troisième circonvolution frontale gauche est l'une des plus altérées.

Sur les coupes microscopiques, on reconnaît que le foyer s'étend

jusqu'à la pointe du lobe frontal, et détruit particulièrement la substance blanche. L'écorce est fortement ratatinée. Mais, en allant en arrière, jusqu'au sillon de Rolando, et notamment au niveau de la circonvolution de Broca, les altérations sont au maximum : la substance blanche est comme transformée en un tissu fibreux; l'écorce, fortement amincie, forme un mince filet. Quant aux parties interne et inférieure du lobe frontal, elles ne paraissent pas altérées. De même, la lésion est bien peu prononcée au niveau de la circonvolution centrale postérieure, à la limite du lobule paracentral et du præcuneus.

Sur les coupes qui passent par la partie antérieure du præcuneus et par le lobe temporal, la substance cérébrale paraît normale.

Pour l'étude histologique du processus, on a dissocié dans la glycérine quelques parcelles du foyer, et on a trouvé la désintégration de la myéline, des corps granuleux, des globules rouges, des cellules nerveuses fortement altérées. D'autres portions du foyer incluses dans la celloïdine ont donné les résultats suivants : Grosse infiltration par des leucocytes surtout mononucléaires et autour des vaisseaux, au niveau de la pie-mère qui est fortement épaissie. L'écorce de la pointe du lobe frontal gauche est ratatinée, infiltrée de leucocytes; les cellules nerveuses ne possèdent presque aucun prolongement; elles sont atrophiées en grand nombre; la substance blanche ne se colore en noir par l'hématoxyline qu'en de très rares endroits. En arrière de la pointe frontale, jusqu'au niveau du sillon de Rolando, le ramollissement est encore bien plus marqué, particulièrement dans les régions supéro-externes, comme dans le pied de la circonvolution centrale antérieure; dans ces régions, on trouve à la place de la substance blanche un tissu fibrillaire entre les faisceaux duquel se trouvent une foule considérable de leucocytes. La circonvolution centrale postérieure est intacte par places seulement.

L'auteur donne ensuite des renseignements sur les altérations du noyau caudé, de la capsule interne, etc.

Il suffit de se reporter aux détails de l'examen anatomique (macroscopique et microscopique) pour se convaincre que, conformément à la conclusion de Kostenitsch[1], la conservation de l'écriture peut coïncider avec la destruction de la troisième circonvolution frontale gauche ayant entraîné l'aphémie totale.

Obs. XI[2]. — Un homme de 36 ans, droitier, sachant lire et écrire correctement, fut subitement frappé dans la rue, en décembre 1877,

1. L'auteur déclare que son observation démontre, contrairement à l'opinion soutenue par quelques auteurs, que l'agraphie n'appartient pas à l'aphasie de Broca.

2. Guido Banti, Afasia e sue forme (*Lo Sperimentale*, 1886, t. LVII).

d'un ictus apoplectique avec perte de connaissance. Il revint à lui quelques instants après, mais il était paralysé du bras et de la jambe du côté droit, et aphasique. La paralysie des membres disparut complètement dès la nuit suivante, mais l'impossibilité de parler persista. Le lendemain, il fut admis à l'hôpital de S. Maria Nuova, où il fut examiné par M. Guido Banti, assistant. « La motilité des membres du côté droit est devenue normale; il n'y a pas trace de paralysie de la face ni de la langue. Le malade s'efforce inutilement de parler; il ne peut pas articuler un seul mot, pas même des syllabes isolées. Il paraît désespéré de ce mutisme et cherche à se faire comprendre par gestes. Je lui demandai s'il savait écrire, et, après qu'il eut fait un signe affirmatif, je lui donnai ce qu'il faut pour cela, et je lui dis d'écrire son nom : ce qu'il fit immédiatement; je lui posai diverses autres questions auxquelles il répondit également par écrit. Je lui dis de faire le récit de sa maladie et il écrivit sans hésitation les détails rapportés plus haut. Je lui montrai divers objets, des pièces de monnaie, etc., en lui disant d'en écrire le nom; il exécuta l'ordre sans se tromper. Alors, au lieu de lui faire les demandes de vive voix, je les lui écrivis, afin de m'assurer s'il était en état de comprendre l'écriture; il y répondit avec une précision parfaite. Il écrivait toujours très rapidement et ne semblait pas hésiter pour chercher ces mots. Il ne commettait pas de fautes de syntaxe ni d'orthographe. Il comprenait également bien l'écriture cursive et l'imprimée, et, quand on lui parlait, il saisissait très bien le sens des questions qu'il ne faisait jamais répéter. Cela fait, j'écrivis quelques mots des plus simples, tels que *pain*, *vin*, etc., et l'incitai inutilement à les lire à haute voix. Je prononçai moi-même quelques-uns de ces mots en lui ordonnant de les répéter. Il paraissait observer avec grande attention les mouvements de mes lèvres, pendant que je parlais; il faisait des efforts indicibles pour obéir; mais il n'arrivait jamais à prononcer aucun mot. Le malade étant mort en février 1882, d'un anévrysme de l'aorte, on trouva une plaque de ramollissement jaune siégeant sur le tiers postérieur de la troisième circonvolution frontale gauche, et s'enfonçant de quelques millimètres seulement dans la substance blanche.

Cette observation nous paraît devoir être interprétée dans le même sens que la précédente. Quoique le malade ait été suivi d'une façon moins régulière, il n'en est pas moins constant que l'aphémie totale s'est montrée en coïncidence avec une lésion de la troisième circonvolution frontale, avec conservation de l'écriture; si, lorsqu'il s'agit de juger la valeur d'un symptôme de déficit, la période de début peut prêter à incertitude, il n'en est plus de même, lorsqu'il s'agit de constater la conservation d'une fonction.

2° Conservation de l'écriture spontanée coïncidant avec la perte des images verbales visuelles.

Obs. XII[1]. — Beckm..., 64 ans, remarque, le 15 mars 1874 au matin, qu'il ne peut plus lire correctement, et encore bien moins écrire; cependant, sa vue est restée très nette, il vient le 18 mars à Breslau pour consulter un médecin; ce même jour, apparaissent les premiers troubles de la parole. Wernicke l'examine le 20 mars, et voici le résultat de son examen : homme bien bâti, d'une santé florissante avec un teint coloré, bruits du cœur un peu sourds, pas d'emphysème pulmonaire. Le malade comprend tout et répond correctement, il connaît l'usage de tous les objets qu'on lui présente; il n'y a aucune trace d'aphasie motrice, puisque son registre de mots est indéterminé; cependant, souvent il ne trouve pas le nom d'un objet qu'il veut nommer; mais si on le lui dit, il le répète immédiatement sans jamais se tromper.

Le malade présente à la fois de l'aléxie et de l'agraphie, mais à un degré différent; l'aléxie est absolue, le malade a grand'peine à reconnaître çà et là même une lettre. Pour l'écriture, il peut tout copier, mais il est incapable d'écrire spontanément; il ne réussit, à vrai dire, aucune lettre, il trace des barres et des traits; les chiffres simples lui réussissent mieux, mais déjà quand il s'agit de nombres un peu compliqués, le malade est arrêté. Un examen ophtalmoscopique pratiqué le 25 mars 1874, par le professeur Foerster, montre une hémiopie droite.

Les jours suivants, l'aphasie motrice se modifia un peu, elle augmentait un jour pour diminuer le lendemain; souvent, les substantifs manquaient surtout; le malade était aphasique principalement quand il était examiné par un étranger.

En mai 1874, on examine à nouveau le malade; on note une amélioration sensible; ainsi le malade peut lire correctement des mots entiers, comme son nom et celui de ses proches, mais il est incapable d'en dire les lettres isolées. (Wernicke ne donne aucun autre détail lors de cet examen, mais à la fin de son ouvrage il déclare que son malade peut écrire maintenant couramment, tandis qu'il persiste une cécité verbale considérable.)

Autopsie. — Vingt mois après, ramollissement de la convexité de l'hémisphère gauche, qui occupe une grande partie du lobe occipital, et dans le lobe pariétal inférieur, s'étend jusqu'à la circonvolution centrale postérieure (pariétale ascendante). D'après Foerster, les limites précises sont en arrière à 2 centimètres du prolongement supposé du sillon occipito-pariétal; en haut, jusqu'au sillon interpariétéal; en avant,

1. Wernicke, Der aphasische Symptomen complex (1874). Pour l'autopsie, voir Foerster, *in Graefe und Saemisch's Handbuch der Augenheilkunde*, Bd VII.

jusqu'au point de coudure de T^1 autour de la scissure de Sylvius; en bas, jusqu'à un petit ramollissement situé entre T^1 et T^2; dans la substance blanche, la lésion s'étend jusqu'au milieu de la circonvolution centrale postérieure. En plus, ramollissement du noyau caudé et du noyau lenticulaire. Intégrité de la couche optique, des corps genouillés, des tubercules quadrijumeaux, des deux bandelettes optiques et de tout l'hémisphère droit. Une coupe frontale passant par la limite antérieure du lobe occipital gauche, montre que le foyer s'étend jusqu'au ventricule, de telle sorte que les masses blanches qui mettent en communication l'écorce occipitale et les noyaux d'origine des bandelettes optiques sont interrompues sur une étendue marquée. Cette circonstance explique vraisemblablement la persistance de l'hémiopie.

Cette observation montre qu'une destruction du pli courbe, coïncidant avec une cécité verbale persistante, ne s'est accompagnée que d'agraphie transitoire. Elle vient, elle aussi, à l'appui du procédé qui consiste à ne tenir compte que des symptômes démontrés permanents.

Nous ne ferons que mentionner une observation du même type (cécité verbale persistante, sans trouble de l'écriture spontanée), que nous avons rencontrée dans la statistique d'Allen Star (*loc. cit.*); cette observation, publiée par Broadbent (*Medico. chirurg. Transactions*, 1872) a aussi été indiquée par Henschen (*loc. citat.*) comme une démonstration de ce fait que l'aléxie corticale ne s'accompagne pas nécessairement d'une agraphie persistante.

3° *Conservation de l'écriture spontanée coïncidant avec la perte des images verbales auditives.*

Obs. XIII[1]. — Le 17 janvier 1891, un ouvrier de 24 ans, M..., est reçu à la clinique. Comme anamnèse, il y a dix ans environ, ictus suivi d'hémiplégie légère gauche et d'aphasie, le tout passager; il y a quatre ans, nouvelle attaque probable, suivie d'une aphasie légère. Depuis, le malade a présenté divers phénomènes difficiles à préciser; il a même eu des périodes d'excitation pendant lesquelles il menaçait son entourage de mort, d'incendie; il voulait mettre le feu à la maison.

Actuellement, il paraît calme, mais son intelligence a baissé; il a un facies enfantin, fixe difficilement son attention; il pleure aisément, ordi-

1. Pick, Beiträge zur Lehre von den Störungen der Sprache (*Archiv f. Psych.*, Bd XXIII, 1892).

nairement il marmotte des prières, et tout le bruit qu'on fait autour de lui ne peut le distraire.

La compréhension de la parole est absolument abolie; le malade fait l'effet d'un sourd fieffé; de plus, il ne prête aucune attention aux bruits qui se passent autour de lui; si l'on peut fixer son attention, l'on s'aperçoit qu'il n'entend pas les bruits légers, mais entend les bruits forts; même, si on lui crie très haut, il tressaute et s'emporte, en disant de mauvaise humeur : « Là mais ne criez donc pas si fort, » et très souvent, il ajoute spontanément : Là, j'entends bien, mais je ne comprends pas; j'entends même une mouche qui vole. » La compréhension des mélodies est aussi gênée, au même degré.

La parole spontanée est absolument correcte, il parle couramment, parfois il paraît changer quelques mots, mais rarement. Quand on lui présente des objets, il les nomme correctement.

L'écriture est lente, mais absolument correcte, correspondant bien à l'idée. L'écriture sous dictée manque. Perte de la facilité de répéter, de lire à haute voix.

Le malade lit couramment et correctement. La compréhension de l'imprimé et du manuscrit est absolument conservée; c'est le seul moyen de communiquer avec le malade.

L'état reste stationnaire, pendant tout son séjour à la clinique.

Mort, à la suite d'infarctus pulmonaires, le 12 mai 1891.

Autopsie :

Dans l'hémisphère droit. — La 1re circonvolution temporale et la plus grande partie de la 2e, avec tout l'insula et quelques points limités de la partie inférieure de la circonvolution centrale antérieure (circonvolution frontale ascendante) sont transformées en une masse jaune paille; le tissu circonvoisin a une bonne consistance. Le ventricule latéral de ce côté est quelque peu dilaté, rempli d'une sérosité jaunâtre.

Des coupes frontales, d'après la méthode de Pitres, montrent que l'écorce et la substance blanche correspondant aux circonvolutions altérées plus haut, sont atteintes de ramollissement jaune; ce ramollissement atteint même, sur la coupe qui passe par la circonvolution centrale antérieure, la région de l'avant-mur et de la capsule externe, etc. La capsule interne paraît intacte.

Dans l'hémisphère gauche. — La moitié postérieure de la 1re circonvolution sphénoïde et de la circonvolution supra-marginale, est ramollie absolument comme à droite. Des coupes frontales montrent qu'ici le ramollissement reste superficiel; nulle part il n'atteint la capsule externe et les gros ganglions. Le lobule de l'insula est intact.

Devant le syndrome clinique constaté chez ce malade, Pick avait fait le diagnostic de « surdité verbale sous-corticale » correspondant à la forme 7 du schéma de Lichtheim;

et, conformément aux données théoriques de Lichtheim, il avait localisé la lésion dans la masse blanche du lobe temporal gauche. L'autopsie ne confirma pas ce diagnostic; donc, comme le fait remarquer Pick, un premier enseignement se dégage de cette observation : savoir, qu'une lésion purement sous-corticale ne saurait être regardée comme le substratum anatomique nécessaire du trouble de la parole désigné sous le nom de surdité verbale sous-corticale; Pick part de cette conclusion pour insister sur la nécessité d'étudier de plus près les relations qui doivent exister entre la surdité verbale et la surdité totale, et l'étendue des lésions du lobe temporal capables de déterminer le passage de l'une dans l'autre; il fait observer que Siemerling a tenté un effort semblable pour la cécité verbale.

Nous ne saurions trop souscrire à ces conclusions très sagement formulées par le professeur Pick; assurément, son observation si intéressante comporte une lésion bilatérale permettant dans une certaine mesure d'expliquer la surdité verbale par la destruction des centres de l'audition commune. Mais on doit faire remarquer qu'à gauche, c'est-à-dire du côté où siège la fonction du langage, la lésion détruit précisément le centre de Wernicke; et, à ce titre, il est loisible de la revendiquer au nombre des observations de surdité verbale corticale; or, ici encore, on remarquera que l'écriture spontanée était intacte.

Dans le même ordre d'idées, nous rappellerons l'observation de Giraudeau[1] : femme de 46 ans, surdité verbale à peu près complète, parle correctement, lit, écrit; pas d'hémiplégie, à l'autopsie sarcome névroglique de la région temporale.

De toutes les observations anatomo-cliniques que nous avons rapportées, découle la notion de l'existence indépendante des images graphiques; il y a donc lieu de penser qu'il existe, chez les adultes habitués à se servir de la plume pour exprimer leurs idées, un centre cortical spécialisé pour les

1. GIRAUDEAU, Un cas de surdité cérébrale (*Revue de médecine*, 10 mai 1882, n° 5, p. 446.

images graphiques et capable d'assurer l'exécution de l'écriture courante. (Pitres, rapport au Congrès de Lyon, 1894.)

Nous croyons même qu'on peut aller plus loin dans la solution du problème, en cherchant à déterminer la localisation du centre de l'écriture. Quelques observations ont été publiées, qui donnent des renseignements, incomplets il est vrai, sur le point en litige ; de ces observations, nous en retiendrons deux seulement, celle de J.-B. Charcot et Dutil, et celle de Henschen.

Obs. XIV [1]. — Femme de 64 ans qui, dans les vingt dernières années de sa vie, eut quatre attaques d'apoplexie. La première la laissa complètement agraphique. A ce symptôme s'ajoutèrent ultérieurement, à la suite des autres ictus, de l'embarras de la parole, de l'hémiplégie gauche et, finalement, des troubles de la déglutition (paralysie labio-glosso-pharyngo-laryngée pseudo-bulbaire). L'agraphie persista vingt-neuf ans, sans atténuation appréciable. La malade avait conservé les images visuelles des lettres et des mots. Elle pouvait copier, tant bien que mal, les caractères et les chiffres, mais elle était absolument incapable d'écrire spontanément. Elle n'avait, d'ailleurs, aucun symptôme de cécité, ni de surdité verbale ou psychique. *A l'autopsie*, on trouva sur l'hémisphère droit cinq petits foyers de ramollissement, et dans l'hémisphère gauche deux, dont l'un, de forme arrondie, ayant à peu près les dimensions d'une pièce de 20 centimes, occupait exactement le pied de la 2e circonvolution frontale.

Obs. XV [2] (résumée). — Femme, 56 ans. Début le 27 octobre 1885 ; la malade fut trouvée par une camarade, couchée, en train d'essayer de lire une lettre ; elle lui aurait raconté qu'elle ne pouvait plus comprendre ce qu'elle avait écrit, et qu'elle croyait que cette lettre était faite sans aucun sens ; ladite lettre était pour son fils habitant l'Australie, et c'est en l'écrivant que brusquement elle n'avait pu lire ce qu'elle faisait (remarquons que cette lettre fut envoyée par une autre personne en Australie, et la réponse du fils arrivée en mars 1886 fait supposer que la lettre était parfaitement sensée).

La parole ne paraît pas être modifiée ce jour-là. Les jours suivants, sa compagne remarqua qu'elle parlait sans suite ; que ses réponses n'étaient pas toujours adaptées aux questions ; que certaines de ces dernières n'étaient pas comprises ; cependant, elle répondit affirmativement, quand on lui demanda s'il fallait envoyer la lettre.

1. J.-B. Charcot et Dutil, *Société de Biologie*, 7 juillet 1893.
2. Henschen, *Klinische und anatomische Beiträge zur Pathologie des Gehirns* (Upsala, 1890).

Entrée le 3 novembre 1885 à la clinique. Examen : quelques troubles de la mémoire et du jugement, mais modérés; la malade comprend immédiatement et complètement tout ce qu'on lui dit, pourvu que cela ne sorte pas de son cercle d'idées ordinaire. On ne note pas de grosse aphasie amnestique, elle parle aisément; sa parole, dans l'ensemble, est parfaitement correcte et compréhensible. La mimique est conservée.

Pour la lecture, son acuité visuelle est bonne; elle lit quelques lettres de l'alphabet; quand il s'agit de mots entiers, elle reconnaît des lettres de-ci de-là, mais elle lit très mal l'ensemble; souvent, elle essaie de saisir le sens général de la phrase, en lisant les mots du commencement qui sont lus plus ou moins correctement; elle ne peut lire sa propre écriture. D'ailleurs son degré de lecture varie un peu suivant les périodes de l'examen. (La malade lisait autrefois, et plusieurs personnes ont affirmé qu'elle aimait lire.)

Pour l'écriture (la malade avait autrefois une écriture parfaitement lisible), elle a conservé la faculté de copier; en copiant, la malade prononce à haute voix chaque lettre avant de la copier; si le modèle est placé sur un côté de la feuille de papier et si la malade doit écrire sur l'autre côté, l'écriture devient illisible, elle ne peut copier des mots à la suite. L'écriture spontanée est bien plus mauvaise; si l'on demande à la malade d'écrire spontanément *a, b, c*, le nom d'un objet qu'on lui présente, ou de faire une transcription sur un livre, elle ne trace en général que des jambages informes comme l'on peut s'en rendre compte par des exemples annexés à l'observation.

Sensibilité normale, motilité à peu près intacte. Pas de vraie hémiopie; le champ visuel est cependant un peu rétréci.

La malade rentre en mars, pour des accidents cardio-pulmonaires.

Examen au 15 septembre 1886 : compréhension de la parole conservée.

Le registre des mots est très nombreux, semble-t-il; parfois, au cours de la conversation, le mot propre ne vient pas de suite, surtout quand il s'agit d'un nom d'objet; elle ne se trompe jamais quand on lui dit de choisir entre plusieurs mots qu'on lui propose, pour trouver celui qu'elle cherche en vain.

La malade essaie de lire, y prend plaisir, mais, en dépit de ses efforts, elle comprend certainement très mal ce qu'elle lit; sans doute, elle reconnaît çà et là quelques lettres, parfois même elle peut en faire un mot; mais cela ne suffit pas pour qu'elle puisse vraiment lire.

L'écriture est troublée au même degré et de la même façon que la lecture : la malade écrit bien quelques lettres, mais ce n'est pas vraiment de l'écriture, comme le montrent les épreuves.

Pas d'amimie; pas d'aphémie; pas d'hémiopie; pas de paralysie motrice.

En octobre 1886, attaque pendant la nuit; au réveil, on note de la

torpeur cérébrale, une certaine faiblesse dans le bras gauche, avec légère paralysie faciale gauche. La malade meurt quelques jours après dans l'adynamie progressive. L'attaque avait été légère ; le matin, la malade avait sa connaissance.

L'autopsie montre plusieurs foyers de ramollissement à gauche : un foyer dans le pied de F^2, un autre dans le lobule pariétal inférieur, en plein pli courbe à droite, on trouve des ramollissements surtout au niveau du lobule pariétal inférieur et de la 2ᵉ circonvolution occipitale.

Ces deux observations ne sauraient être absolument démonstratives, à cause de la multiplicité des foyers ; nous nous contenterons de reproduire et d'accepter les conclusions de Henschen qui se rapprochent beaucoup de celles du rapport de Pitres au Congrès de médecine de Lyon : « La question d'un centre spécial de l'écriture ne peut être regardée comme résolue ; encore moins sa situation exacte. Théoriquement, on peut, avec beaucoup de vraisemblance, l'admettre absolument comme pour le centre de la parole, et le placer dans le pied de la 2ᵉ circonvolution frontale gauche. »

II

NOUVELLE CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANGUILLULE STERCORALE

ANGUILLULOSE EXPÉRIMENTALE DE LA GRENOUILLE

Par **M. Pierre TEISSIER,**

Chef de clinique médicale.
Moniteur au laboratoire de pathologie expérimentale et comparée.

La famille des anguillulides renferme un grand nombre d'espèces, dont l'espèce des *rhabdoménides*, particulièrement étudiée, présente un certain intérêt à l'égard de la pathologie humaine. A celle-ci, se rattachent en effet, les anguillules *stercorale* et *intestinale* de Normand et de Bavay, et quelques autres variétés signalées chez le lapin, la belette, le porc et le mouton.

Ces vers, susceptibles de vivre librement dans la terre ou dans l'eau douce, de préférence au milieu des matières en putréfaction, peuvent devenir les parasites de certains animaux, et se développer notamment dans l'intestin des mammifères, où ils se nourrissent de matières fécales.

Les recherches de Normand et de Bavay avaient tout d'abord établi que la diarrhée dite de Cochinchine était causée par l'anguillule stercorale et l'anguillule intestinale. Dès 1883, Leuckart démontrait que ces deux vers ne sont que les formes successives du développement d'une même espèce, l'anguillule intestinale, seule *parasite* l'anguillule stercorale n'étant qu'une phase intermédiaire, *libre*, du cycle évolutif de la première.

D'après cette conception, l'anguillule intestinale présentait une série de générations alternativement libres et parasites (caractère particulier à la famille des rhabdomenides[1]; les formes adultes de l'anguillule intestinale et celles de

l'anguillule stercorale ne pouvaient coexister dans l'intestin de l'homme. Cette théorie est encore généralement acceptée ; seul de tous les auteurs qui se sont occupés de la question, Perroncito a admis que l'anguillule stercorale pouvait répondre à une espèce distincte. Le fait que nous avons eu l'occasion d'observer, et dont l'étude a été relatée dans ces Archives[1], nous a semblé donner raison, dans une certaine mesure tout au moins, à Perroncito. Sans vouloir prétendre que l'anguillule stercorale ne peut être une phase libre du développement de l'anguillule intestinale, nous avons été conduit à admettre l'existence d'une variété d'anguillule stercorale, parasite, dont le cycle d'évolution, étudié par nous de la phase d'ovulation à la forme adulte, se pouvait accomplir dans l'intestin de l'homme comme à l'état de liberté. Nos conclusions légèrement différentes des données admises montraient que la théorie classique ne pouvait s'appliquer à tous les cas d'anguillulose.

Il convient de rappeler à ce propos que Normand et Bavay avaient, dès le début de leurs recherches, constaté la présence de l'anguillule stercorale dans le tube digestif d'individus ayant succombé à la diarrhée de Cochinchine. Mais, comme ces observations se trouvaient en contradiction avec la théorie qui rayait cette variété d'anguillule des parasites humains, on admettait que les embryons nés de l'anguillule intestinale restée dans l'intestin du cadavre pouvaient *dans ces conditions* donner naissance à l'anguillule stercorale. C'est là, à notre avis, une interprétation un peu forcée, en désaccord avec ce que les cultures nous ont appris sur la durée de l'évolution de l'anguillule intestinale, qui ne s'applique en tout cas nullement au fait que nous avons observé.

Dans notre premier mémoire, nous avions mentionné les insuccès que nous avions éprouvés, aussi bien dans nos tentatives de culture que dans nos essais d'infection expérimentale. L'ingestion artificielle intra-stomacale de fèces provenant de notre malade ou l'injection intra-veineuse de formes embryonnaires d'anguillules stercorales séparées par dilu-

(1) *Archives de méd. exp.*, n° 6, 1er nov. 1895.

tion de toute particule solide, pratiquées chez le lapin, ne nous avaient donné que des résultats absolument négatifs, et nous n'avions pu retrouver ni dans les matières fécales, ni dans le sang de ces animaux, restés bien portants, la présence d'anguillules.

Ces expériences ont été reprises chez la grenouille, hôte habituel d'un grand nombre de parasites, notamment d'une variété de némathelminthes voisine des anguillules, les filaires. Nous avions choisi cet animal dans le but de rechercher si, comme chez notre malade, nous ne pourrions observer le passage dans le sang des embryons de l'anguillule stercorale, recherche rendue facile chez la grenouille par l'examen de de la circulation de la membrane interdigitale.

Si nous n'avons pu faire cette constatation pour des raisons que nous signalerons tout à l'heure, nous avons réussi, par contre, à infecter toutes les grenouilles mises en expérience sauf une. Nous avons reproduit chez ces animaux toutes les formes évolutives de l'anguillule stercorale, mais d'une anguillule augmentée dans ses dimensions, dans son volume, *représentation géante* pour ainsi dire de l'anguillule stercorale.

Ces expériences ont été pratiquées dans les conditions suivantes : une parcelle d'éponge de mie de pain de préférence, imbibée d'une petite quantité de fèces recueillies sur une lamelle, était introduite après vérification microscopique de la présence d'œufs d'embryons ou de formes adultes isolés ou réunis d'anguillules, dans l'estomac d'une première grenouille, celle-ci était ensuite placée dans un bocal contenant de l'eau filtrée. Une deuxième grenouille était mise dans un deuxième bocal, dans l'eau duquel on déposait simplement la lame ou la lamelle enduite de fèces contaminées; une troisième était conservée comme témoin. Cinq séries de trois grenouilles furent ainsi mises en expérience, et chez la plupart d'entre elles les résultats furent identiques. Chez la première grenouille soumise à l'infection par la voie stomacale, le résultat fut quelque peu

différent; chez une autre exposée au même mode d'infection, il fut négatif. D'autres grenouilles furent ultérieurement placées dans le bocal contaminé par les lamelles couvertes de fèces; une enfin ingéra les formes d'anguillules développées sur l'une des grenouilles tout d'abord désinfectées.

La première grenouille, qui avait absorbé non sans quelque difficulté un petit morceau d'éponge imbibé de fèces renfermant *trois œufs* arrivés à des stades avancés de segmentation mourut un mois et demi environ après l'infection. Elle avait notablement maigri, et dans les derniers jours qui précédèrent sa mort elle présenta une sorte de torpeur qui la faisait séjourner immobile sur l'eau, les yeux clos, les pattes en extension forcée.

L'autopsie permit de constater la présence d'une infiltration œdémateuse sous-cutanée, et l'existence dans le péritoine d'une certaine quantité de liquide non sanguinolent dans lequel flottait au voisinage de l'estomac, tout d'abord infecté, un petit flocon rougeâtre. Ce flocon examiné au microscope était composé de fibrine et de globules rouges, il renfermait *trois anguillules stercorales adultes femelles non fécondées*, morphologiquement identiques aux anguillules adultes observées chez notre malade; deux de ces anguillules étaient vivantes, la troisième fut écrasée par la pression de la lamelle.

Dans l'intestin, vide ou à peu près de matières fécales, on ne trouvait aucun parasite, sauf quelques infusoires; l'examen des poumons, du cœur, des autres régions fut également négatif. Les œufs introduits expérimentalement dans l'estomac de la grenouille avaient donc pu vivre chez cet animal et se développer jusqu'à reproduire la forme adulte de l'anguillule stercorale, mais sans se multiplier vu l'absence de toutes anguillules mâles. Il y avait lieu de noter, d'autre part, la pénétration du parasite à travers l'intestin dans la cavité péritonéale, et sa vie pendant un temps vraisemblablement prolongé au milieu d'éléments sanguins et en dehors de toute matière fécale.

L'autre grenouille, qui avait ingéré une mie de pain renfermant quelques œufs et des embryons d'anguillules, suc-

comba deux mois après l'ingestion. L'autopsie ne permit de déceler la trace d'aucun parasite, malgré la présence dans le péritoine d'une infiltration séro-sanguinolente. Dans l'intestin, rempli de matières fécales colorées en brun, se trouvaient de nombreux infusoires mais aucune forme d'anguillule. Faut-il penser que ces parasites ont échappé à nos recherches cependant nombreuses ou admettre que les œufs ou les embryons ont été détruits par le suc gastrique? c'est ce qu'il est difficile de conclure. Il semble toutefois, d'après ces deux faits, que l'ingestion en une fois de fèces renfermant quelques parasites isolés, soit moins favorable à l'infection que l'absorption naturelle répétée à laquelle se trouvaient exposées les grenouilles placées dans une eau contaminée, où les anguillules pouvaient vivre et se multiplier; ces grenouilles mouraient du reste toujours plus rapidement. En dehors de ces deux expériences, toutes les autres donnèrent des résultats identiques que nous résumons ci-après.

Tous les animaux infectés succombaient dans un laps de temps qui variait de un mois à un mois et demi non sans avoir subi cet amaigrissement notable et présenté durant les derniers jours cette attitude, cette torpeur spéciale que nous avions constatée chez la première grenouille. Chez celles remises directement dans l'eau contaminée se manifestait dès les premiers jours une agitation véritablement folle, qui n'existait nullement chez les animaux témoins et était à peine marquée chez les animaux qui avaient subi l'ingestion artificielle.

A l'autopsie on notait l'existence de l'infiltration sous-cutanée et de la sérosité péritonéale. L'intestin était plus ou moins rempli de matières fécales brunâtres ou rougeâtres, en certains points nettement hémorrhagiques, dans lesquelles l'examen microscopique décelait la présence d'un nombre considérable de parasites vivants, rappelant absolument l'aspect des formes adultes de l'anguillule stercorale décrites dans notre premier mémoire. Sur la plupart de ces anguillules, l'appareil digestif, l'appareil génital (utéro-vaginal) étaient nettement différenciés: il n'existait toutefois aucun

indice de fécondation et malgré des examens répétés il nous fut impossible de découvrir la présence d'un ver mâle. Tous ces parasites étaient au même stade de développement, mais, fait qui ne fut pas sans nous étonner tout d'abord, des œufs en très grand nombre et très volumineux renfermaient des formes adultes par la taille et vivantes comme en pouvaient témoigner leurs mouvements dans l'intérieur de la paroi ovulaire. La présence de ces œufs nous fut bientôt expliquée par la découverte de vers également vivants, mais de dimensions relativement considérables et très facilement visibles à l'œil nu. Ces vers répondaient pour la plupart à des femelles fécondées dont l'utérus renfermait des œufs aux divers stades de segmentation et un certain nombre d'embryons constatés déjà à l'état de liberté dans l'intestin de la grenouille. Certains d'entre les vers adultes non fécondés ne paraissaient pas présenter de conduit utéro-vaginal, mais nous n'avons pu retrouver l'existence de spicules qui nous eût permis d'affirmer la présence cependant vraisemblable de parasites mâles. Ces vers, adultes ou embryons, existaient en nombre dans toutes les portions du tube digestif, les seconds beaucoup plus nombreux que les premiers, qui étaient rarement réunis plus de 6 à 8. On les trouvait surtout au niveau du gros intestin ou de la dernière portion de l'intestin grêle, mais on pouvait aussi les constater surtout chez les grenouilles placées dans l'eau contaminée, au niveau de l'œsophage ou dans les poumons.

Les dimensions de ces êtres adultes étaient, avons-nous dit, relativement considérables. Étalés sur la lamelle on pouvait nettement différencier à l'œil nu les parties foncées du système digestif d'avec les parties plus claires de l'utérus vide ou rempli d'œufs. Leur longueur variait de 8 millimètres à 1 centimètre, l'un d'entre eux mesurait 12 millimètres; la largeur des femelles fécondées était, prise à la partie moyenne, de 130 μ, celle des femelles non fécondées était seulement de 110 à 120 μ. Les embryons mesuraient, comme les formes adultes de l'anguillule stercorale humaine, 1 millimètre de longueur sur 24 à 30 μ de largeur; quant aux œufs, ils atteignaient à leur degré complet de maturité

120 à 140 μ de longueur sur 45 μ de largeur. Certains de ces embryons étaient à l'état de cadavres, rétractés dans une gaine transparente. Cette gaine se retrouvait à vrai dire sur les formes adultes, où elle se distinguait par de nombreuses plicatures irrégulières ; elle s'arrêtait au niveau de l'orifice buccal et était traversée par le prolongement caudal. Sur les cadavres desséchés, elle se brisait véritablement, et ses débris présentaient une ligne de rupture très nette. Le système digestif, de l'œsophage à l'anus, le système génital, la conformation générale du ver adulte étaient en résumé l'image *développée outre mesure de l'anguillule stercorale humaine*.

Notons dès à présent que l'eau contaminée dans laquelle séjournèrent les grenouilles renfermait vivantes durant assez longtemps des formes embryonnaires ou adultes de la taille de l'*anguillule stercorale de l'homme* mais non de la taille de l'anguillule trouvée chez la grenouille[1]. Or d'une part des grenouilles mises dans la même eau succombaient, présentant régulièrement la forme géante de l'anguillule stercorale, et, d'autre part, ayant fait absorber à une grenouille des formes embryonnaires et adultes de cette variété, celle-ci mourut, renfermant dans son intestin et dans ses poumons des formes absolument identiques.

Durant la même époque les grenouilles témoins conservées dans une eau non contaminée succombaient dans un laps de temps de deux mois et demi à trois mois, très amaigries, mais sans avoir présenté aucune des manifestations signalées plus haut. A l'autopsie on trouva à plusieurs reprises quelques infusoires, deux ou trois fois un parasite de l'espèce des distomes, jamais entre parenthèse de filaires et jamais aucune trace d'anguillules. L'intestin ne contenait pas de sang, les poumons étaient absolument normaux : il y avait toutefois un certain degré d'infiltration sous-cutanée et un peu de sérosité dans le péritoine.

Nous avons tenu à renouveler avec l'anguillule sterco-

1. Récemment, plusieurs mois après nos expériences, nous avons recherché dans cette eau la présence des anguillules stercorales. Malgré des examens répétés nous n'avons retrouvé que des débris d'anguillules et des œufs altérés.

rale de la grenouille les tentatives de culture qui avaient échoué avec l'anguillule stercorale humaine. Comme la première fois nos résultats ont été à peu près négatifs. Des anguillules stercorales adultes vivantes, fécondées ou non, ont été placées dans des tubes à essai, contenant de l'eau stérile, du bouillon ou de la gélose également stériles. Ces tubes étaient exposés à la température du laboratoire (18° à 20°) ou disposés dans l'étuve à 37°.

Les résultats furent les suivants : le soir même de l'ensemencement, une des anguillules adultes ensemencées sur la gélose et renfermant des œufs aux différents stades de segmentation donnait naissance à un embryon que l'on put voir serpenter sur la surface de la gélose pendant plusieurs heures, mais qu'il fut impossible de retrouver le lendemain. La survie des anguillules semées sur la gélose bientôt contaminée d'ailleurs par une flore microbienne variée ne dépassa pas quarante-huit heures. Il n'y eut pas de développement de nouveaux embryons, ni de maturation des œufs. Retirées de la gélose, immobiles et en état de mort apparente et disposées dans une goutte d'eau sur une lame, ces anguillules récupérèrent momentanément quelques mouvements. L'anguillule mise dans le tube contenant de l'eau était morte le lendemain de l'ensemencement. Les deux anguillules semées dans le bouillon rapidement contaminé par les bactéries vécurent pendant près de sept jours; l'une d'entre elles, fécondée lors de l'ensemencement, renfermait des œufs aux premiers stades de maturité qui parurent tout d'abord grandir et se segmenter dans une certaine mesure. Peu après leur mort, tous ces vers adultes subirent une désintégration rapide et on ne pouvait plus retrouver dans le milieu de culture que des débris d'anguillules à lignes de cassure très nettes parfaitement reconnaissables.

Nous n'avons donc pu reproduire par la culture le cycle évolutif de cette nouvelle variété d'anguillule stercorale. Quant à la vitalité plus grande des parasites semés sur gélose ou dans le bouillon elle ne signifie pas que l'eau doive être considérée comme un milieu défavorable; nous avons vu en effet que la survie dans l'eau même filtrée peut se prolonger

durant un assez long temps. Il est probable seulement que la flore microbienne, issue des fèces et développée sur la gélose ou dans le bouillon, peptonisant les matières albuminoïdes, a pu fournir ainsi un milieu nutritif plus favorable.

Il résulte de ces recherches que la variété d'anguillule stercorale constatée par nous chez un homme atteint de diarrhée chronique des pays chauds peut se transmettre à la grenouille, aux dépens de laquelle elle peut vivre et subir un développement complet dans l'intestin comme en dehors de l'intestin. Cette anguillule stercorale suit en effet chez la grenouille une évolution exactement semblable à celle que nous avons signalée pour l'anguillule stercorale de l'homme. L'anguillule de la grenouille diffère seulement de l'anguillule de l'homme par sa taille, par la longueur relative des divers segments de son tube digestif, par ses dimensions exagérées qui permettent de mieux saisir et de confirmer tous les détails de structure figurés dans les dessins de notre premier mémoire. L'anguillulose de la grenouille déterminée expérimentalement par l'ingestion d'anguillule stercorale humaine répond à une variété que l'on peut appeler *géante*, qui, contrairement à la première, ne paraît exister tout au moins dans ses formes adultes, qu'à l'état parasitaire et non à l'état libre. L'absence de ces formes adultes dans l'eau contaminée. prouve en effet que l'habitat fourni dans nos expériences par la grenouille est absolument nécessaire à la reproduction de la forme adulte géante.

Les formes multiples de l'anguillule de la grenouille ne sont pas exclusivement des entozoaires, elles peuvent siéger en effet dans les diverses portions du tube digestif et dans d'autres régions de l'animal, notamment dans les poumons où les formes adultes peuvent être fécondées et donner naissance à des œufs ou à des embryons vivants; comme l'anguillule stercorale humaine l'anguillule stercorale de la grenouille est ovovivipare.

La présence de ces anguillules dans l'intestin de la grenouille détermine vraisemblablement une altération de la paroi intestinale avec érosions vasculaires, comme en

témoigne la présence du sang mêlé aux fèces. L'existence de ces hémorrhagies intestinales prouve le rôle pathogénique que les anguillules peuvent jouer à l'égard de certaines formes de diarrhée chronique où on les peut retrouver.

La non-constatation durant la vie dans les vaisseaux de la membrane interdigitale de la grenouille des formes embryonnaires pourrait s'expliquer selon nous par leur volume même, trop grand assurément pour leur permettre de pénétrer dans les petits vaisseaux. Il ne semble pas toutefois que ces parasites soient des hématozoaires habituels mais bien plutôt des hématozoaires facultatifs.

Ces observations sont un nouvel exemple de l'adaptation d'une espèce parasitaire organisée à un nouvel habitat, adaptation spéciale pouvant rapidement aboutir à la création d'un type de configuration exagérée dépassant pour ainsi dire les limites naturelles de l'espèce, mais conservant une structure identique.

L'anguillule stercorale, ou, plus justement, une variété répondant au type descriptif de l'anguillule stercorale peut donc, sans passer par la phase de l'anguillule intestinale, donner directement naissance à deux variétés : l'une petite, parasite de l'homme, l'autre géante, parasite facultatif de la grenouille. La génération simple et le parasitisme de l'anguillule stercorale nous semblent recevoir de ces faits une confirmation indiscutable. La famille des rhabdoménides ne renferme donc pas exclusivement des nématodes hétérogoniques.

La vitalité persistante des œufs et des formes embryonnaires de l'anguillule dans l'eau montre, en dernier lieu, le danger que peut présenter l'absorption d'une grande quantité de l'eau ainsi contaminée. Les anguillulides se comportent en effet comme la plupart des entozoaires et peuvent envahir l'organisme à la faveur des aliments liquides[1].

1. Nous avons eu l'occasion d'observer depuis la publication de notre premier mémoire un malade venant de Madagascar qui avait été atteint là-bas de diarrhée avec fièvre intermittente irrégulière non justiciable des sels de quinine. L'examen des fèces nous a permis de constater la présence des cadavres d'anguillule stercorale adulte.

III

SUR L'INFLUENCE DES VARIATIONS DE VOLUME DE LA

CAVITÉ AURICULAIRE DU CŒUR

SUR LE FONCTIONNEMENT DE L'OREILLETTE

Par le Dr **D.-W. SAMWAYS** (de Menton)

« Rien ne nous semble plus inadmissible que l'existence d'un courant allant de l'oreillette au ventricule pendant la systole de celui-ci. En présence d'une impossibilité physique[1]..... »

Le professeur Marey a exposé en ces termes l'opinion admise partout en France et en Angleterre, et qui a toujours semblé si évidente qu'elle a été à peine discutée.

Les expériences suivantes paraissent indiquer que cette opinion doit être modifiée et que, dans certaines conditions, l'oreillette peut être tout à fait capable d'envoyer un courant sanguin dans le ventricule « pendant la systole de celui-ci ».

Je choisis deux ballons de caoutchouc du modèle de ceux vendus ordinairement aux enfants. L'un V (fig. 1) est gros, constitué par une épaisse paroi, l'autre A, est petit et mince.

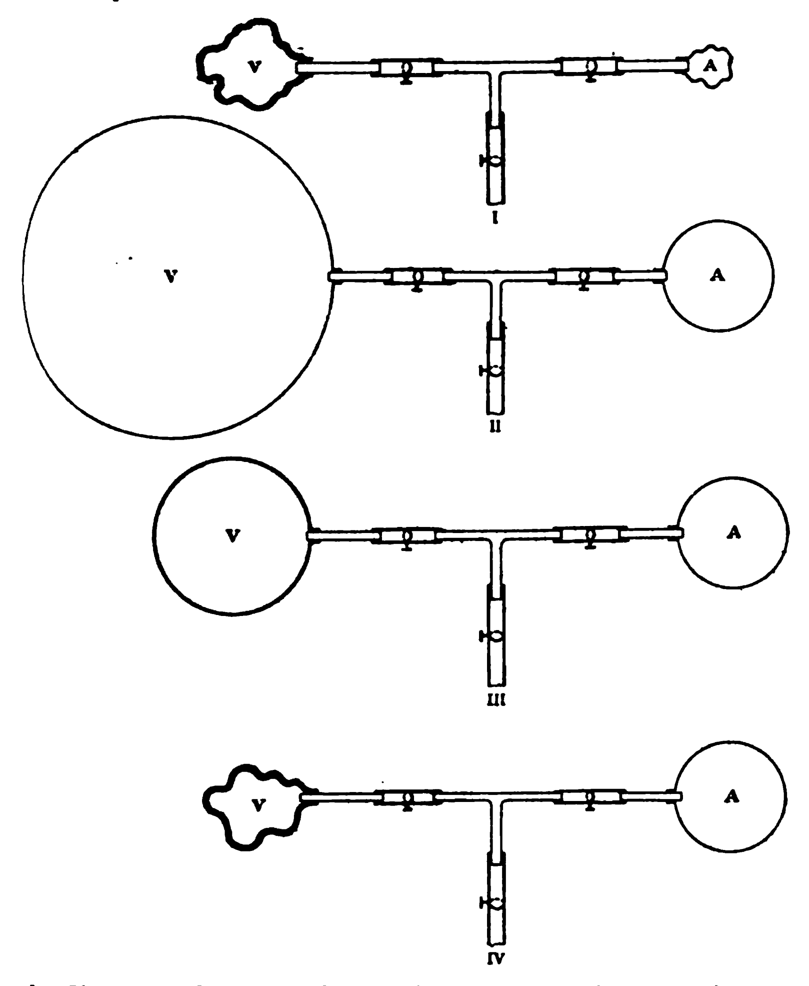
Le gros ballon V, rempli d'air, mais non distendu, est environ de la taille du poing. Les parois sont à peu près égales en épaisseur à celles d'une pièce de 50 centimes.

Le ballon plus petit A, également plein d'air et non

1. Marey, *Circulation du sang*, p. 692.

dilaté, est un peu moindre qu'un œuf de poule, et sa paroi est de l'épaisseur d'une feuille de baudruche.

Un petit tube de bois est introduit dans l'orifice du bal-



lon V, et un tube semblable est de même introduit dans l'orifice du ballon A. Ces deux tubes se trouvent attachés dans cette position.

Un court tuyau de caoutchouc rigide est fixé à l'orifice libre de chacun de ces tubes de bois, et la partie terminale de l'un et l'autre de ces tuyaux de caoutchouc est liée aux deux

bouts de la portion horizontale d'un tube en T, ainsi que le montre la figure.

Des pinces à ressort sont placées sur chacun des tuyaux de caoutchouc, de façon à pouvoir les ouvrir et les fermer à volonté.

La branche verticale du tube en T sert de tube d'entrée pour l'air avec lequel on gonfle les ballons. Elle peut être bouchée avec le pouce, ou bien, comme le montre la figure, par un tuyau de caoutchouc et une pince.

Expérience I. — On envoie, par la partie verticale du tube en T, de l'air qui est libre de passer dans n'importe lequel des deux ballons, ou dans les deux à la fois. On constate que, quoique les parois du plus petit ballon A soient plusieurs fois plus minces que celles du ballon V, ce dernier, cependant, aux épaisses parois, est seul à se dilater.

Exp. II. — On enfle séparément les deux ballons V et A, jusqu'à ce qu'ils atteignent deux ou trois fois leur diamètre d'origine. On les met alors en communication en enlevant les pinces placées sur les tubes situés entre ceux-ci.

Au lieu que le gros ballon V, à la forte paroi, envoie l'air qu'il contient dans le petit ballon A, dont la paroi est mince, l'air suit le trajet contraire; A se vide dans V et le dilate encore un peu plus.

Exp. III. — On permet à l'air de s'échapper de V jusqu'à ce que le ballon V diminue de volume. A est gonflé comme dans les expériences précédentes. On met alors A et V en communication. Dans ce cas l'air passe de V en A, et il devient nécessaire de fermer le tube de communication pour éviter l'éclatement de A.

Exp. IV. — On gonfle A et on le met en communication avec V, vide et affaissé. Dans ce cas l'air s'échappe de A pour passer dans V avec une telle force qu'une bande de caoutchouc, placée en travers de l'extrémité du tube de bois inséré en A, se met à vibrer suffisamment pour produire une forte

note musicale. On n'entend pas cette note dans l'expérience II lorsque l'air passe plus doucement de A dans V.

Il découle de l'expérience I qu'un ballon à la paroi mince et faible, mais petit, peut soutenir une pression plus grande qu'un gros ballon à la paroi épaisse ; et il découle des expériences II et III que si on gonfle ces deux ballons, et si on les met en communication, la direction du courant d'air dépendra tout autant de leur grandeur relative en ce moment que de leur force initiale.

On peut arriver à la même conclusion d'une façon mathématique, comme il suit :

Soit R, R', les principaux rayons de courbure d'une surface courbe flexible ; T, T' les tensions sur les lignes de courbure correspondantes, et P la pression normale (ou l'excès de pression interne sur la pression externe).

Nous aurons

$$P = \frac{T}{R} + \frac{T'}{R'}.$$

Or, dans une sphère, R = R'.

Donc

$$P = \frac{T + T'}{R}.$$

Si la matière était de même nature, comme dans une bulle de savon ou dans un ballon, bien fait, de caoutchouc, nous aurions

$$T = T'.$$

alors

$$P = 2\frac{T}{R},$$

ce qui veut dire que la pression exercée sur l'air, dans un ballon gonflé, ou dans toute mince cavité sphérique en contraction, varie en raison inverse du rayon de la sphère.

Si l'on tenait compte de l'épaisseur E de la paroi de la cavité, T étant la tension exercée par unité d'épaisseur, la formule précédente deviendrait :

$$P = 2\frac{T.E}{R}$$

Si P_v, T_v, R_v représentent les valeurs données plus haut pour V, et P_α, T_α, R_α les valeurs semblables pour A, alors, dans l'expérience II, l'air passera de A en V jusqu'à ce que

$$P_v = P_\alpha$$

et alors

$$\frac{T_v}{R_v} = \frac{T_\alpha}{R_\alpha}$$

C'est-à-dire que l'air passera d'un ballon dans un autre jusqu'à ce que les tensions exercées le long des lignes de courbure (c'est-à-dire le long des parois des ballons) soient proportionnelles aux rayons des ballons A et V.

Le caoutchouc du gros ballon sera donc distendu avec une force autant de fois plus grande que celle qui distend le petit ballon que son rayon de courbure soit plus grand que celui de ce dernier, quand tous deux exercent ou supportent une même pression interne.

Il est donc évident qu'à moins que le caoutchouc du gros ballon ne soit autant de fois plus épais que celui du petit ballon que son diamètre est plus grand, l'air venant du petit ballon passera dans le gros, lorsqu'ils sont mis en communication, et le plus gros ballon se dilatera encore un peu plus.

Or, on peut exactement appliquer au cœur le même principe mécanique, et aux deux cavités de l'oreillette et du ventricule. En se contractant, ces deux cavités prennent une forme suffisamment sphérique pour que l'on puisse appliquer ce raisonnement (et dans le cas contraire l'erreur serait comparativement petite) ; et lorsqu'elles se contractent elles peuvent exercer sur leur contenu une pression qui augmente en raison inverse de la diminution de leur diamètre.

En supposant que l'oreillette et le ventricule puissent à un moment donné se contracter simultanément, et que l'oreillette essaie d'envoyer son sang dans le ventricule, faut-il admettre, avec le professeur Marey et d'autres écrivains, que c'est une impossibilité physique que cette oreillette réussisse?

Si la cavité auriculaire, en ce moment, arrive à être réduite, l'oreillette ayant presque terminé d'expulser son contenu, et que la cavité ventriculaire arrive à être distendue,

le ventricule venant précisément d'entrer en contraction, l'expérience II montre alors la possibilité pour l'oreillette d'être maîtresse de la situation, et d'envoyer le restant de son contenu dans le ventricule pendant la systole de celui-ci.

Le professeur Potain[1] en France, et les professeurs Roy et Adami[2] en Angleterre, ont démontré que la systole auriculaire dure jusqu'à l'ouverture des valvules aortiques.

S'il en est ainsi, la systole auriculaire doit empiéter sur la partie de la systole ventriculaire, laquelle précède cette ouverture. C'est la période de la systole ventriculaire que le professeur Marey appelle la « systole préparatoire », Ludwig, le « temps de préparation », et Edgren, « la phase latente »; sa durée semble être d'environ 1/10 de seconde.

Or, durant la systole préparatoire, ou ce que je préfère appeler la première phase de la contraction ventriculaire, le ventricule est gros et rempli de sang; l'oreillette, d'un autre côté, est petite et presque vide de sang, car elle a déjà envoyé la plus grande partie de son contenu dans le ventricule. Elle se trouve en fait dans la situation dans laquelle elle a le plus d'avantage relativement à la grandeur. Sa force de contraction s'exerce surtout sur son contenu, et une petite partie seulement s'exerce tangentiellement. Une partie beaucoup plus petite de la force de contraction du ventricule s'exerce à l'intérieur, une plus grande partie tangentiellement.

Il est certainement facile à concevoir que l'oreillette puisse forcer une partie du sang qu'il contient à passer dans le ventricule en contraction.

On pourrait cependant objecter que l'oreillette communique avec le ventricule par un très large orifice, qui, recouvert par l'oreillette, est l'endroit faible de la paroi ventriculaire, et qui céderait s'il se trouvait exposé à la pression du ventricule.

En fait, les valvules auriculo-ventriculaires sont presque fermées durant la première phase de la contraction ventriculaire, et l'oreillette communique avec le ventricule

1. POTAIN, Clinique médicale de la Charité.
2. ROY et ADAMI, *Heart beat and pulse wave. The Practitioner*, vol. XLIV.

par une simple fente située entre les valvules, ces dernières se fermant finalement, comme le démontre le professeur Potain, au moment où s'ouvrent les valvules aortiques. L'oreillette n'est donc pas un endroit faible dans la paroi ventriculaire mais une cavité séparée, communiquant avec le ventricule par la fente précédente, orifice rétréci physiologiquement pendant que les contractions se superposent.

Les expériences et les conclusions mathématiques que j'ai exposées plus haut, s'appliquent alors dans ce cas d'une façon très précise.

On a fait remarquer que l'oreillette n'a pas plus que 1/10 de l'épaisseur du ventricule et que, par conséquent, elle ne peut pas exercer sur son contenu une pression plus forte que 1/10 de la pression que peut exercer le ventricule.

Cependant, puisque la paroi de l'oreillette s'épaissit quand l'oreillette se contracte et que ses parties constituantes se rapprochent, on ne doit pas supposer que le diamètre de la cavité auriculaire doive être réduit au 1/10 de celui du ventricule, avant que l'oreillette puisse exercer une pression égale sur son contenu.

Lorsque le diamètre est devenu le 1/5 ou peut-être le 1/4 de celui du ventricule, l'oreillette se sera probablement assez épaissie pour son accroissement au point de vue musculaire. et l'avantage mécanique qu'elle possède, pour pouvoir résister avec succès au ventricule, et expulser le restant de son contenu dans le ventricule en contraction.

Comme l'oreillette devient encore plus petite, sa puissance mécanique augmente encore plus, tout comme sa musculature, et elle pourrait certainement envoyer les dernières gouttes de sang qu'elle contient dans le ventricule.

Il ne faut pas oublier que le ventricule gauche ne peut jamais exercer une pression plus grande d'une quantité appréciable que celle de l'aorte; car les valvules aortiques servent de soupape de sûreté et le sang s'échappe dans l'aorte, au moment où la pression sanguine du ventricule s'élève au-dessus de celle de l'aorte.

Donc, la plus forte pression contre laquelle l'oreillette puisse avoir à lutter du côté du ventricule se mesure par la

pression aortique. Si à la fin ou vers la fin de sa contraction, l'oreillette peut donc exercer une plus grande pression sur son sang que celle de l'aorte, elle peut envoyer ce sang dans le ventricule, quel que soit l'état de ce dernier à ce moment.

Je n'ai pas l'intention de *prouver*, dans cet article, que l'oreillette envoie le sang dans le ventricule pendant que sa contraction empiète sur celle de ce dernier, mais de montrer simplement qu'elle est mécaniquement capable d'agir de la sorte, si sa cavité se trouve suffisamment petite à ce moment.

Je désire également protester contre l'opinion généralement admise qu'il est physiquement impossible à l'oreillette d'envoyer du sang dans le ventricule en contraction.

Personnellement, je suis fortement persuadé que l'oreillette peut lutter avec succès contre le ventricule, lorsque sa contraction empiète sur celle de ce dernier, et qu'à ce moment elle envoie du sang dans le ventricule.

Je base cette opinion sur les considérations suivantes :

1° Ainsi que je l'ai montré, l'empiètement des systoles se produit au moment où l'oreillette est favorisée par tous les avantages mécaniques.

2° Cette action explique pourquoi les valvules auriculo-ventriculaires ne se ferment que presque au moment, ou peut-être un peu avant le moment, où s'ouvrent les valvules aortiques. Les valvules auriculo-ventriculaires sont protégées de la fermeture par l'appui qu'elles reçoivent de la contraction auriculaire, et peut-être par la nécessité de permettre encore l'entrée dans le ventricule d'un petit courant sanguin.

3° Cela explique également pourquoi la contraction des muscles papillaires commence tardivement, comme l'ont montré les professeurs Roy et Adami[1]. Ces muscles n'ont pas nécessairement à se contracter avant que l'oreillette ait cessé de soutenir l'action des valvules.

4° Le professeur Potain écrit, dans son article (*Clinique médicale de la Charité*, p. 543) :

1. Roy et Adami, *op. cit.*, p. 88 et seq.

« Il est remarquable en effet que le claquement est habituellement d'autant moins net que le soulèvement qui le précède a été plus considérable. On attribue volontiers ce fait à l'hypertrophie ventriculaire qui semble capable d'étouffer en quelque sorte les vibrations produites. »

Le professeur Potain attribue le soulèvement de la pointe du cœur à la contraction de l'oreillette, et un vigoureux soulèvement implique une vigoureuse oreillette. Les valvules auriculo-ventriculaire, dans ce cas, sont donc bien soutenues ou maintenues ouvertes par l'oreillette, et avec une forte pression sur chacun de leurs côtés la différence de ces pressions peut seule servir à les fermer et par conséquent elles se ferment tranquillement.

5° Dans le rétrécissement mitral avec insuffisance valvulaire et hypertrophie de l'oreillette, cette théorie explique nettement la fréquente absence de murmure systolique. La contraction de l'oreillette, se trouvant prolongée par le fait de la résistance de la valvule mitrale, ce qui empêche l'oreillette de se vider d'elle-même rapidement, la systole auriculaire, qui normalement empiète sur la première phase de la contraction ventriculaire, empiète alors aussi bien sur la seconde phase ou phase expulsive. La régurgitation allant du ventricule à l'oreillette se trouve alors empêchée par l'oreillette elle-même, qui reste contractée derrière l'orifice mitral insuffisant [1].

6° Dans le rétrécissement mitral, on entend un souffle présystolique pendant les deux phases du soulèvement précordial. Or, selon tous les observateurs, sauf le professeur Potain, la seconde partie du soulèvement précordial corres-

1. Dans les cas de rétrécissement mitral pur constaté cliniquement, il existe en général un certain degré d'insuffisance, mais cette insuffisance ne donne lieu aucun signe d'auscultation, car la contraction de l'oreillette empêche qu'il y ait reflux du sang dans l'oreillette, et, par conséquent, aucun bruit de souffle ventriculo-systolique ne peut se produire. Il y a insuffisance, mais il n'y a pas régurgitation.

Les statistiques montrent d'ailleurs qu'à l'autopsie il existe, dans l'immense majorité des cas, de l'insuffisance en même temps que du rétrécissement; il n'en saurait être autrement quand on réfléchit à la forme que revêt presque toujours le bord libre de la valvule auriculo-ventriculaire gauche, transformée en une boutonnière (voir Sansom. *Lettsonian lectures*. Bibliothèque de la Faculté, n° 70030).

pond au moment où se produit la première phase de la contraction ventriculaire; elle paraît être, ainsi qu'il a souvent été dit, comme d'origine « ventriculo-systolique ».

D'autre part, ainsi que je l'ai montré dans cet article, l'oreillette se contracte également, et comme elle est petite en ce moment, elle se contracte avec beaucoup plus d'efficacité sur son contenu que le ventricule; comme aussi dans le rétrécissement mitral, l'oreillette est généralement hypertrophiée, le courant sanguin continuera à passer dans le ventricule, malgré la contraction de ce dernier, et le souffle sera toujours d'origine « auriculo-systolique ».

Il ne paraît pas y avoir de raison pour que le souffle présystolique ne se continue pas jusqu'au premier huit, pendant, et même après le premier bruit, si la contraction de l'oreillette hypertrophiée se prolonge suffisamment, et si son sang n'est pas entièrement envoyé auparavant dans le ventricule.

7° Les difficultés que l'on trouve à expliquer beaucoup d'autres phénomènes physiques de la circulation disparaissent dès que l'on admet que l'oreillette peut exercer sur son contenu une pression augmentant en proportion inverse de la réduction de sa cavité pendant la contraction. Mais la brièveté de cette étude ne me permet pas de discuter plus complètement cette question.

IV

UN CAS D'ÉPITHÉLIOMA PRIMITIF DU THYMUS

VALEUR DES CORPS CONCENTRIQUES POUR LE DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

PAR MM

J. PAVIOT et **GEREST**

Ex-interne des hôpitaux, Préparateur d'anatomie pathologique.

Interne des hôpitaux.

I. — Depuis la revue critique de 1875 de M. Rendu[1], qui, au point de vue anatomo-pathologique, inspirait un grand doute sur la nature épithéliale thymique possible des tumeurs du médiastin (car pour l'auteur il était plus rationnel de considérer la plupart de ces tumeurs comme nées aux dépens des ganglions intra-thoraciques), depuis cette revue, disons-nous, il s'est fait une réaction assez vive et chaque année on a pu voir se produire des mémoires tendant à établir l'origine de certaines tumeurs médiastines aux dépens du tissu épithélial constituant partiellement le thymus.

Pour ne citer que les principaux de ces travaux, nous rappellerons ceux de Kölliker, confirmés par His, concernant la nature épithéliale du thymus embryonnaire; celui de MM. Hahn et Thomas[2] en 1879 qui n'admettent que timidement, à propos de l'une de leurs observations, que la tumeur qu'ils ont étudiée partait d'un thymus persistant; l'*élément caractéristique* qu'ils trouvaient et *qui* pour eux *eût suffi à faire le diagnostic, c'est les corps concentriques*. C'est M. Le-

1. Rendu, Des tumeurs malignes du médiastin, d'après les travaux récemment publiés sur cette question (Rev. critique). *Arch. gén. de méd.*, 1875.
2. MM. Hahn et Thomas, Du rôle du thymus dans la pathogénie des tumeurs du médiastin. *Arch. gén. de méd.*, 1879.

tulle[1] qui, en 1890, admet d'une façon ferme, parmi les conclusions d'un mémoire documenté, que, « abstraction faite des tumeurs ganglionnaires, les cancers primitifs se développent aux dépens du thymus ou de ses débris atrophiques, l'origine embryogénique du thymus expliquant parfaitement les divers variétés de cancers primitifs nés à ses dépens. » — En 1894 M. Ambrosini[2], dans sa thèse inspirée par M. Lancereaux, admet définitivement, avec preuves à l'appui, l'existence de l'épithéliome du thymus. La même année, MM. Vermorel et Thiroloix[3] présentaient à la Société anatomique un épithélioma pavimenteux lobulé à globes épidermiques à point de départ thymique.

II. — Pour ce dernier fait, il nous semble de la dernière importance. Nous n'avons pas vu que, en dehors des comptes rendus de la Société anatomique, les auteurs y soient revenus, et cependant dans les observations antérieures des formations épidermiques sous forme de lobes, telles que MM. Vermorel et Thiroloix, les ont représentées, n'ont jamais été trouvées aussi parfaites dans l'épithélioma thymique. Si ces globes avaient été rencontrés précédemment si apparents, la nature épithéliale et thymique de certaines tumeurs du médiastin ne serait pas restée si longtemps discutée.

MM. Hahn et Thomas avaient vu des « corps concentriques », mais « cette couronne de grandes cellules cubiques ou arrondies, contenant des noyaux ovalaires, ressemblait tellement à de l'épithélium que M. Hedenius, professeur d'anatomie pathologique à Stockholm, crut un instant voir le canal excréteur d'une glande ». Les auteurs attribuèrent néanmoins sa vraie valeur à cette formation.

M. Letulle a surtout rencontré des formes à petites cellules épithéliales et ne signale nullement dans ses examens histologiques des globes épidermiques ou des formations qui s'en rapprochent.

M. Ambrosini, dans sa thèse, sans y insister autrement,

1. M. Letulle, Thymus et tumeurs malignes primitives du médiastin antérieur. *Arch. gén. de méd.*, 1890.
2. Ambrosini, De l'épithélium du thymus. Thèse de Paris, 1894.
3. Vermorel et Thiroloix, *Soc. anatom.*, octobre 1894

a rencontré des formes se rapprochant beaucoup de celles qu'ont vues MM. Vermorel et Thiroloix : dans son observation II, il voit de « véritables cellules épithéliales de la couche de Malpighi » ; dans l'observation III, de « grandes cellules granuleuses polymorphes, à gros noyau vivement coloré » : enfin, dans son observation V, il voit de vrais corps concentriques.

On pourrait donc croire que l'on a une gradation régulière entre les formes sarcomateuses rencontrées par M. Letulle et cette forme à globes épidermiques qu'ont présentée MM. Vermorel et Thiroloix.

Nous pensons bien qu'il importe peu, pour les éléments caractéristiques de ces tumeurs, que le thymus provienne de l'ectoderme ou de l'endoderme, ou des deux à la fois. Malgré ces formations qui rappellent la perle épithéliale du cancroïde, dirons-nous que le thymus et la peau font des néoplasies semblables? Non, le thymus a ses cellules spécifiques, la peau a les siennes. Le fait de la présence des corps concentriques ou même des globes dits épidermiques dans ses tumeurs est-il un argument à invoquer pour établir son origine embryologique? Non. Les glandes sébacées, les glandes sudoripares, dérivées plus directes de la peau (et de l'ectoderme, diraient les partisans de la théorie des trois feuillets) n'offrent pas des formations même analogues.

Donc, si le thymus fait dans ses néoplasies épithéliales des corps concentriques, ce n'est pas à cause de son origine embryologique, mais à cause de sa constitution particulière, propre, qui rapproche son canal fœtal transitoire, et ses lobules, comme constitution, de la peau et non parce qu'il provient ou dérive embryologiquement de celle-ci.

On sait en effet que, au début, le thymus étant double, un de ses rudiments, droit ou gauche, est constitué par un épithélium stratifié dont les cellules périphériques sont nettement cylindriques et présente un pertuis en forme de boutonnière bordé par des éléments plats (Tourneux et Hermann). Mais il est difficile de pousser l'analogie plus loin ; Ecker, qui a vu le premier les corps concentriques normaux, les décrit comme formés de deux portions distinctes : une enveloppe et un contenu ; la masse centrale, au moins dans les corps

jeunes, est constituée par une à trois cellules sphériques ou polyédriques; l'*enveloppe à stratification concentrique se compose de cellules épithéliales lamelleuses, imbriquées en bulbe d'oignon*. C'est en somme la *disposition exactement inverse de celle d'un globe épidermique*. Et voyons ce que dit Verneuil : au centre une, deux ou plus grand nombre de cellules infiltrées de granulations, réunies ensemble et *entourées* par un nombre plus ou moins grand de couches concentriques. Enfin, que devient le centre de ces *corps concentriques* d'Ecker? Il subit la dégénérescence graisseuse : On a alors de vrais kystes limités par une paroi mince de cellules plates, et dans le contenu on distingue des débris cellulaires des gouttelettes de graisses, des cristaux de cholestérine (*corpuscules de Hassal*).

Est-il possible dans tout cela de faire autre chose qu'un rapprochement lointain avec les globes cornés? Il est même regrettable que depuis les premiers histologistes qui ont vu ces corps concentriques, cette comparaison se soit perpétuée car elle n'a pu qu'influencer l'interprétation des faits.

En résumé, les caractères histologiques de la tumeur de MM. Vermorel et Thiroloix sont très particuliers et rencontrés pour la première fois dans les tumeurs thymiques. Ils ont vu une tumeur épithéliale à globes épidermiques du médiastin, mais est-il permis d'affirmer qu'elle est du thymus? Nous ne le pensons pas, pour cette raison que les corps concentriques n'ont qu'une ressemblanee lointaine, grossière avec les globes épidermiques, que la disposition des cellules cubiques ou polyédriques et des cellules lamelleuses et imbriquées est exactement inverse de l'une de ces formations à l'autre. Les réserves sont d'autant plus légitimes que M. Marfan[1], en 1891, retrouvant dans la littérature médicale 16 cas de kystes dermoïdes, intrathoraciques, en trouvait 12 du médiastin antérieur.

Mais, en dehors de ces considérations d'ordre théorique, si nous avons prolongé la discussion de l'observation de MM. Vermorel et Thiroloix, c'est que nous voudrions prévenir

1. M. Marfan, Kyste dermoïde du médiastin antérieur. *Gaz. hebdomad.* 1891.

contre l'idée qu'elle pourrait faire naitre ; on pourrait croire, en effet, que ce sont les globes épidermiques qui signent le diagnostic des tumeurs épithéliales du thymus, que la chose est très simple et qu'il est superflu d'en discuter. Ne vaut-il pas mieux se rendre compte que la présence de globes épidermiques dans une tumeur du médiastin n'est pas un fait banal, que se contenter de résoudre la question avec l'embryologie, c'est se leurrer; il vaut mieux voir ce qu'il y a d'anormal dans ce fait, comptant sur des observateurs plus heureux pour en trouver la clef. *Or, ce ne sont pas des globes épidermiques qu'il faut compter retrouver dans les tumeurs épithéliales du thymus, dans les observations où l'on relate la présence des corps sphériques.* Il faut même bien savoir que ces derniers ne sont pas très faciles à voir, que leur apparence à un faible grossissement est beaucoup plus celle d'une cellule géante de dimensions moyennes; que d'ailleurs, dans ces tumeurs, outre les corps sphériques il y a aussi des cellules volumineuses à noyau vigoureusement coloré, isolées, sans formation spéciale les entourant, survenant brusquement dans un îlot ou une travée épithéliale considérés. Mais ce sont les formations concentriques, agglomération de trois à quatre cellules bien plus en tranches de melon qu'en bulbe d'oignon qui font faire le diagnostic histologique.

III. — Nous avons retrouvé dans le cas qui suit ces *corps concentriques de Hahn et Thomas.* Que l'on veuille faire ou non un rapprochement entre eux et les corpuscules de Hassal du thymus normal, ils nous ont permis de faire un diagnostic histologique sûr et précoce; mais, nous le répétons, ils n'ont qu'une ressemblance très lointaine avec les globes épidermiques.

Notre cas, indiscutable comme tumeur épithéliale thymique primitive, nous a paru utile à publier comme contribuant à prouver *l'existence bien réelle de l'épithélioma de cette glande* (ce qui n'est pas encore tout à fait hors de cause), *à côté des tumeurs lymphatiques* bénignes ou malignes de la portion corticale adénoïde de la glande. En second lieu, on pourra voir que les corps concentriques et formations plus ou moins dérivées des corpuscules de Hassal et des cel-

lules géantes du thymus normal constituent les éléments les plus précieux du diagnostic.

M... Marie, 52 ans, domestique, entrée le 27 janvier 1896 dans le service de M. le Dr Clément, salle des 4es femmes, no 13.

Rien à signaler dans les *antécédents de famille.*

Dans les *antécédents personnels* on relève dans l'enfance une série de poussées successives d'impétigo de la face et du cuir chevelu, et une tendance à s'enrhumer assez régulièrement chaque hiver. Il y a cinq ans elle a eu pour la première fois une hémoptysie qui s'est reproduite dans la suite à deux reprises.

Le début de l'affection pour laquelle elle entre actuellement dans le service semble remonter à trois mois. A cette époque elle commença à éprouver dans la région rétro-sternale de légères douleurs qui peu à peu ont progressivement augmenté d'intensité. En même temps il survint une oppression assez vive, marquée surtout à l'occasion des efforts, mais persistant même au repos. — Peu après l'apparition de ces accidents le timbre de la voix se modifia et il survint de loin en loin quelques accès de toux nettement paroxystiques. Enfin, depuis un mois est apparu un œdème des jambes qui a persisté et qui est actuellement très accusé.

A son entrée dans le service, la malade est en proie à une dyspnée assez vive (soixante-huit respirations par minute); le facies est anxieux, les yeux saillants et larmoyants ; on note un degré assez marqué de cyanose.

Elle accuse une douleur vive au niveau de la région rétro-sternale, douleur irradiée nettement le long du trajet des nerfs phréniques.

La toux est presque incessante, à peu près éteinte, suivie d'une expectoration muqueuse peu abondante. La voix présente nettement un timbre bitonal.

A l'examen on trouve le thorax très amaigri, soulevé par une voussure très apparente au niveau de l'union des trois premières côtes gauches avec le sternum. C'est en ce point que la pression est le plus douloureuse.

L'inspection révèle de plus dans la fossette sus-sternale et dans la fosse sus-claviculaire gauche la présence d'une masse arrondie faisant une saillie assez accusée sous les téguments et semblant se prolonger sous le sternum et la clavicule.

On note enfin un développement exagéré des veines de la paroi thoracique surtout à gauche.

A la percussion du thorax on délimite en avant une zone de matité absolue occupant toute la hauteur de la région rétro-sternale et se continuant sans ligne de démarcation avec la matité précordiale. Cette zone mate affecte dans son ensemble la forme d'un sablier. La largeur maxima au niveau de la pointe du sternum est de vingt centimètres,

de 12 au niveau de la fourchette sternale, et de dix dans la portion la plus rétrécie au niveau du troisième espace intercostal. Dans sa portion supérieure, elle dépasse de deux centimètres la clavicule gauche et de un centimètre la fourchette sternale.

La palpation au niveau de la voussure rétro-sternale ne révèle *absolument pas de battements.* — On n'en perçoit pas non plus dans la région précordiale, et il n'est pas possible de localiser la pointe du cœur.

A l'auscultation les bruits du cœur sont perceptibles mais semblent lointains et comme étouffés. Ils sont réguliers et l'on ne perçoit pas de souffle.

Au niveau de la poignée sternale le silence est absolu.

A l'examen du pouls les battements sont rapides, réguliers mais sans tension, parfois ils sont même à peine perceptibles. On ne note pas de différence entre les deux pouls radiaux.

Du côté des poumons on constate de l'obscurité du son et du murmure respiratoire aux deux bases ; à gauche on entend de plus au niveau de l'épine de l'omoplate un souffle expiratoire très accusé.

Aux sommets, pas plus en avant qu'en arrière la percussion ne révèle rien d'anormal. A l'auscultation on perçoit quelques râles sonores de bronchite.

Rien à signaler du côté des autres organes. Le foie a ses dimensions normales; la rate n'est pas perceptible à la percussion. On trouve çà et là quelques *ganglions* indolents peu volumineux, en particulier dans le creux sus-claviculaire et dans la région cervicale.

L'urine ne renferme ni sucre, ni albumine.

Température 37°,5.

Le 29 janvier. — Depuis son entrée dans le service, l'état de la malade ne s'est pas modifié. La dyspnée, les douleurs rétro-sternales et l'œdème des jambes persistent.

Le 30 janvier. — La dyspnée augmente. La cyanose est plus marquée. La malade succombe aux progrès de l'asphyxie.

Autopsie. — On voit immédiatement au-dessus du cœur et du péricarde une tumeur volumineuse qui mesure de 0,15 à 0,16 dans le sens vertical, 0,11 dans le sens transversal et 0,13 d'avant en arrière.

Sa surface est bosselée, comme bridée par du tissu fibreux, sur elle viennent adhérer les bords antérieurs de chaque poumon.

La tumeur, d'un volume atteignant presque celui d'une tête d'adulte, a une forme pyramidale. Sa face antérieure répondant au sternum est séparée de cet os par un tissu cellulaire lâche; on ne constate aucun point d'adhérence intime. Sa face gauche répond au poumon gauche, elle est un peu curviligne. Le poumon s'en détache bien, sauf tout à fait en avant où la languette précordiale est nettement envahie et intimement fixée, les traînées d'anthracose pulmonaire pénètrent dans la tumeur sur une profondeur de 1 centimètre. La face droite est creusée pour laisser la crosse de l'aorte exécuter son parcours normal sans jamais pénétrer

dans la tumeur, dont elle est partout isolable; elle parcourt cette face obliquement de bas en haut, de droite à gauche et d'avant en arrière; pour en sortir au voisinage du sommet de la pyramide, immédiatement après avoir émis la carotide primitive et la sous-clavière gauche. Le tronc brachiocéphalique droit est en contact avec la face droite de la tumeur. Les arêtes droite et gauche de la tumeur répondent au bord antérieur, l'une du poumon droit, l'autre du poumon gauche. Pour l'arête postérieure, elle est verticale et située tout entière à gauche de la trachée qui est manifestement rejetée à droite; cette arête s'étend de la bifurcation des bronches jusqu'au niveau du bord inférieur du cartilage cricoïde. Cette arête à sa partie inférieure est croisée obliquement par la fin de la crosse de l'aorte; la trachée répond plutôt à la face droite de la tumeur.

Le sommet de la pyramide arrive jusqu'au niveau du bord inférieur du corps thyroïde, elle répond à son lobe gauche, car comme la trachée il a été légèrement dévié à droite.

La base de la pyramide est orientée d'arrière en avant et très légèrement un peu oblique en bas et en avant. Elle est tapissée tout entière par le péricarde dont l'endothélium, à l'état de vernis délicat, recouvre même les points les plus mamelonnés de la tumeur. Cette base repose médiatement sur la face antérieure du cœur qui est couché presque horizontalement. L'artère pulmonaire disparaît derrière la tumeur, sa bifurcation se fait derrière elle, elle n'est non plus pas envahie, mais écrasée. Les oreillettes elles-mêmes sont très gênées et aplaties. Il en est de même des veines pulmonaires, mais il n'y a de coagulation ancienne dans aucun de tous ces vaisseaux de la base du cœur.

Le péricarde était distendu par 3 à 400 grammes de liquide séreux, clair; la tumeur y fait des saillies mamelonnées. Pas trace de vascularisation, ou de dépôt fibrineux.

A la coupe très dure, très ferme, partout des traînées fibreuses font des alvéoles. En un seul point léger ramollissement, mais pas encore de désintégration. Très peu de suc par le raclage. Peu de vaisseaux visibles.

On a cherché avec soin des métastases; un seul petit ganglion dur cicatriciel. Aucun autre ganglion lésé, bien qu'on les ait recherchés avec soin. En particulier, les ganglions péritrachéaux et péribronchiques se trouvent difficilement et ne sont qu'anthracosiques.

Le foie, la rate, le pancréas n'offrent aucun noyau métastatique et aucune lésion à noter.

Les reins sont tous deux un peu sclérosés. La capsule de l'un d'eux offre un petit point blanc lenticulaire qui est pris pour l'examen histologique.

Dans le corps thyroïde (qui est bien nettement indépendant de la tumeur, la dissection le prouve surabondamment), on trouve de petits points kystiques dans le lobe gauche sur la nature desquels l'examen histologique ne laissa aucun doute.

L'utérus est bourré de myomes blancs nacrés, vulgaires, variant de volume d'une tête d'épingle à celui d'une noix.

Dissociation fraîche et raclage. — A la dissociation extemporanée, le tissu de la tumeur est constitué par des amas de cellules fusiformes qui laissent de distance en distance des espaces arrondis où sont de petits amas arrondis de cellules. Ce sont des blocs de cellules et non des corps concentriques de cellules plus ou moins imbriquées, si bien qu'à un faible grossissement on croirait avoir affaire à des cellules géantes, mais à un grossissement plus fort on voit qu'il s'agit d'amas de deux ou trois grosses cellules, véritables blocs cellulaires polymorphes, à bords mousses, à facettes curvilignes, granuleux, à contours peu nets.

C'est sur un raclage que nous avons pu le mieux voir ces cellules et ces corps si spéciaux; en effet, outre les cellules fusiformes du stroma et les cellules épithélioïdes, à noyau volumineux, à protoplasma très clair et très fragile, on trouve des amas isolés de trois à quatre cellules disposées non pas en bulbe d'oignon, mais s'emboîtant réciproquement.

Nous avons insisté sur cette analyse de la dissociation et du râclage, car elle a permis à M. le professeur Tripier d'affirmer immédiatement le diagnostic de tumeur formée aux dépens des restes des éléments épithéliaux du thymus. Ces amas si singuliers de cellules disposées en bloc, au nombre de trois à quatre, enclavées et non imbriquées de façon que leur masse commune fasse une petite sphère presque régulière, ont été bien plus aisés à voir sur les dissociations fraîches que sur les coupes durcies. Ce fait confirme absolument la judicieuse conclusion de MM. Hahn et Thomas, à savoir que l'élément caractéristique c'est les corps concentriques; eux seuls suffisent pour faire le diagnostic histologique. Une précaution qui nous semble utile et dont on pourra profiter, c'est de faire porter le raclage ou la dissociation sur la périphérie de la tumeur, c'est là que nous avons le mieux vu les corps concentriques, même sur les coupes passées à la gomme et l'alcool.

Examen histologique. — Il avait été recueilli dans ce but:

a) Un fragment en pleine tumeur;

b) Un fragment contenant l'unique point un peu ramolli de toute la tumeur ;

c) Un fragment bourgeonnant par une de ses faces dans le péricarde ;

d) Le petit nodule blanc de la capsule de l'un des reins.

Les caractères généraux constatables sur toutes les coupes sont les suivants :

Tumeur épithéliale à n'en pas douter ; constituée fondamentalement par des cellules épithélioïdes, à noyau bien serti mais se distinguant davantage par son contour que par sa couleur du protoplasma qui l'entoure, celui-ci ayant aussi fixé le colorant (picro-carmin, hématoxyline) ; mais à de forts grossissements le noyau se voit bien, il est vésiculeux et possède un beau nucléole, quelquefois deux.

Ces cellules présentent encore un caractère bien spécial : c'est leur inégalité. Inégalité d'une cellule à une autre cellule immédiatement voisine, choquante, et absolument particulière. Par zones les cellules de la tumeur sont en chaînes parallèles entre les fibres conjonctives, elles apparaissent alors comme des blocs prismatiques ou cubiques tous inégaux. Ailleurs, sans disposition bien spéciale, elles offrent des inégalités moins visibles mais tout autant accusées.

Le stroma de la tumeur est très abondant. A un faible grossissement on voit des travées maîtresses, rose vif au picro-carmin, qui font une lobulation assez accusée ; mais déjà à ce grossissement, et surtout à un plus fort, on voit que la tumeur présente partout un stroma conjonctif, ici anhyste mais séparant les traînées ou les îlots des cellules, là nettement fibrillaire, obligeant les cellules à se mettre en chaîne. Le tissu conjonctif paraît par points nettement préformé et dissocié par la tumeur, mais bien souvent aussi il paraît de formation récente, peu ou pas fibrillé, comme coulé entre les cellules et ne prenant pas le carmin.

Enfin vascularisation très minime, aucune hémorrhagie interstitielle. Les rares vaisseaux que l'on rencontre en pleine tumeur ont des parois bien nettes et bien formées.

Les corpuscules sphériques que nous avons si bien vus sous les dissociations ou le raclage ne sont pas visibles partout

sur une coupe donnée. En général ce sont les zones végétantes, comme par exemple sur le fragment contenant sur une face les végétations vers le péricarde, qui en offrent le plus. En effet, dans des nappes de la tumeur occupant le plus souvent tout un alvéole limité par les grosses travées du stroma, on voit, de distance en distance, à un faible grossissement, des formations cellulaires qui attirent immédiatement l'attention : on croirait voir des cellules beaucoup plus volumineuses que toutes celles qui les entourent, leur noyau paraît multiple, plus aisément coloré, leur morphologie en somme fait penser à une cellule géante (inutile de dire qu'il n'y a à la périphérie aucune formation qui rappelle une zone épithélioïde ou une zone embryonnaire). A un fort grossissement on voit qu'il s'agit soit de grandes cellules, soit de trois ou quatre cellules, emboîtées, accolées et non imbriquées. Ces cellules apparaissent au milieu des autres sans que rien semble changé autour d'elles.

Il est à remarquer que, au nombre de cinq ou six dans un lobule, ces grandes cellules ou ces corps sphériques, peuvent ne pas se retrouver dans un lobule tout à fait voisin.

Quand nous aurons dit que le point ramolli recueilli répond à une nappe de mortification et que le nodule de la capsule d'un rein est nettement un noyau de généralisation de la tumeur, nous en aurons fini avec l'examen histologique. Ce nodule métastatique offre absolument les mêmes caractères histologiques que la tumeur primitive; il est né sur la face externe de la capsule, sur les bords on voit nettement qu'il dissocie les lames connectives de cette capsule, qui présente à ce niveau une survascularisation intense. Enfin, dans l'intérieur du nodule même, le tissu connectif est tout aussi abondant que dans la tumeur primitive, il n'offre cependant pas, au moins dans les coupes que nous avons observées, de corpuscules sphériques.

Il est à noter que sur les coupes portant sur le fragment prélevé en pleine tumeur médiastine, nous avons retrouvé *quelques îlots sphériques* formés uniquement par le *tissu adénoïde* de la glande. Dans ces points, le tissu très fragile est tombé en partie, mais on voit qu'il s'agit d'une nappe de cel-

lules lymphatiques. L'envahissement du poumon, que nous avons observé sur le bord de l'une de nos coupes, n'offre rien à noter, la tumeur pénètre manifestement par les espaces interlobulaires et s'infiltre assez loin dans les travées alvéolaires.

Donc notre tumeur était bien incontestablement un *cancer épithélial primitif du thymus épithélial;* l'aspect histologique des cellules qui le constituent ne laisse pas de doute; *primitif du thymus:* le siège de cette grosse tumeur lardacée, dans le médiastin antérieur, sans généralisation ganglionnaire, nous le prouve.

IV. — Notre pensée aurait été mal comprise si l'on pouvait croire qu'à notre sens, tous les épithéliomas du thymus présentent des caractères histologiques semblables, que dans tous on doive retrouver des formations caractéristiques comme le sont par exemple les globes cornés de l'épithélioma malpighien cutané. En effet, à la lecture des observations soit de M. Letulle, soit de M. Ambrosini, il est sûr que l'on doit rencontrer des dispositions des éléments épithéliaux très différentes.

Nous irons même plus loin, il semble que dès maintenant on peut dégager des travaux antérieurs trois grandes variétés de cancer épithélial thymique :

1° La *forme sarcomateuse*. Nous employons ce qualificatif pour désigner ces tumeurs où les cellules sont très petites, plutôt rondes, à caractères épithélioïdes très peu marqués, qualifiés par Letulle de sarcome ou fibro-sarcome globocellulaire (bien que cet auteur en fasse très nettement, nous le répétons, des tumeurs épithéliales primitives de l'organe). Elles sont le plus souvent riches en un stroma fin, presque pas alvéolaire, mais infiltré entre toutes les cellules, qui ne peut pas cependant prêter un instant à la confusion avec un réticulum adénoïde. Il semble que c'est surtout cette catégorie qu'il a été donné à M. Letulle d'observer, son mérite à en voir et en démontrer la nature épithéliale n'en est que plus grand.

2° La *forme à corps concentrique*, se rapprochant, semble-t-il, davantage du type adulte, devait bien davantage mettre sur la voie les observateurs qui l'ont rencontrée. Nous

avons vu que ce sont MM. Hahn et Thomas qui ont reconnu à ces formations leur vraie valeur, et sur laquelle nous revenons en faisant le but principal de ce mémoire.

3° La *forme à cellules du type malpighien et à globes épidermiques*. C'est celle de l'observation II de M. Ambrosini, celle du cas de MM. Vermorel et Thiroloix. Nous avons dit plus haut ce qu'à notre avis il fallait penser de cette variété de tumeur épithéliale du médiastin; rien ne prouve qu'elle appartienne vraiment au thymus, qu'il provienne pour les embryologistes de la partie endodermique ou ectodermique d'une fente branchiale. Mais il est sûr qu'à cause de cette origine même, on conçoit que les germes thymiques puissent entraîner avec eux les cellules ectodermiques. Les cellules géantes, les grandes cellules granuleuses, les corpuscules de Ecker du thymus normal ont incontestablement une allure ectodermique, qu'on nous permette l'expression, et peut-être le dernier mot n'est-il pas dit sur l'embryologie de cette glande. C'est toutefois la forme histologique la plus rare des épithéliomas du thymus.

Mais nous n'avons pas là la gamme complète des variétés que nous sommes habitués à rencontrer dans les tumeurs des épithéliums glandulaires comme de revêtement. Les *formes bénignes*, *adénomateuses* en particulier ne sont pas représentées dans ces tumeurs du thymus. On a signalé de nombreux cas de non-involution chez l'adulte, de gros thymus persistant chez l'enfant, mais nous n'en avons vu jamais que des descriptions semblant se rapporter à des hyperplasies de la portion adénoïde. L'adénome épithélial du thymus est encore à trouver, si toutefois il existe; cependant peut-être faudrait-il voir cette forme dans l'observation I de M. Ambrosini.

Quoi qu'il en soit, les éléments les plus caractéristiques que l'on puisse rencontrer dans certains des épithéliomas thymiques sont les corps concentriques et les cellules géantes. Ils n'existent pas dans la forme sarcomateuse, M. Letulle du moins ne les a pas signalés; ils semblent les représentants d'un état moins embryonnaire de la tumeur.

V. — Cette tentative de classification ne peut rien avoir de définitif, mais du moins servir à prévenir contre cette

tendance trop générale à ranger dans les « sarcomes », *caput mortuum* de toutes tumeurs à petites cellules autres que les lymphomes, les cancers du thymus, où un examen superficiel ou trop restreint ne ferait pas rencontrer des formations épidermiques ou concentriques.

Car les corps concentriques doivent être recherchés, ils ne sont pas aussi massifs et nettement visibles que les corpuscules de Hassall et encore moins qu'une perle épithéliale de cancroïde. Les plus gros ne dépassent pas le volume d'une cellule hépatique, un fort grossissement est nécessaire pour y déceler les séparations cellulaires qui démontrent leur constitution par deux, trois ou quatre cellules. Mais ce qui frappe et les fait examiner avec soin presque inconsciemment c'est la coloration vigoureuse des noyaux des cellules qui les composent.

On a pu voir par notre examen histologique qu'un autre caractère assez spécial, sur lequel nous avons insisté, c'est l'inégalité de volume qu'offrent des cellules de la tumeur immédiatement voisines. Cette inégalité atteint son summum dans des cellules qui paraissent géantes par rapport à celles qui les entourent, elles ont le volume d'un corps concentrique, et leur noyau semble se colorer d'une façon aussi intense.

Enfin dernier caractère que l'on retrouve dans les observations de M. Letulle et de M. Ambrosini, la tumeur présente une richesse de stroma qui la rend dure et presque sèche à la coupe. Au microscope la production conjonctive était intense ; relativement jeune ce tissu conjonctif prend à peine le carmin, il est à peine fibrillé ; sans circonscrire de vrais alvéoles il est en anneaux plus colorés et plus fibrillés, mais partout il est comme coulé, incolore, à éclat légèrement gras, entre toutes les traînées de cellules, celles-ci se rangeant en ligne de deux ou trois tout au plus, ou en amas de quatre ou cinq.

Un point sur lequel nous appellerons l'attention, c'est l'absence de généralisation ganglionnaire, bien que le petit nodule lenticulaire de la capsule du rein nous ait signé surabondamment la malignité de notre tumeur. Dans les obser-

vations antérieures, en effet, on rencontre des métastases viscérales, mais peu ou pas de généralisation aux ganglions de ces tumeurs épithéliales thymiques. Le fait est important pour permettre d'éliminer presque d'emblée et à l'autopsie le lymphosarcome de la glande.

Au point de vue étiologique, on a vu que notre malade était âgée de 52 ans. Ce fait vient à l'appui de la conclusion de M. Ambrosini, à savoir que l'épithélioma du thymus est une tumeur de l'âge avancé. Dans cette thèse nous lisons, en effet, les observations de malades de 50 à 65 ans, sauf une où il s'agit d'une jeune fille de 23 ans, qui présentait d'ailleurs un « carcinome primitif à marche rapide ». Au contraire, la tumeur lymphatique du médiastin antérieur, car M. Rendu dans sa *Revue critique* de 1875 a surtout rassemblé des cas de lymphomes bénins ou malins du médiastin antérieur, est plutôt l'apanage des jeunes, de 25 à 30 ans, dit l'auteur.

L'observation clinique de notre cas n'a pas toute la rigueur désirable : notre malade entra dans un état de dyspnée et d'asphyxie qui rendit l'examen difficile, et de plus elle ne put être observée que durant trois jours avant sa mort; mais du moins il y a un fait qui fut bien et dûment observé, c'est l'*absence* d'impulsion et ce renforcement des bruits au niveau de la tumeur qui était cependant, comme l'a montré l'autopsie, en rapport immédiat avec les deux gros vaisseaux. M. Letulle, dans certains de ses cas, avait observé des battements, mais on peut remarquer que ce sont ceux dans lesquels les tumeurs étaient très vasculaires. D'ailleurs, M. Tripier, en présentant dans son cours les pièces anatomiques de notre observation, a dit que le fait clinique sur lequel nous insistons lui confirmait une fois de plus qu'une tumeur solide, même superposée à de gros vaisseaux, ne donne pas lieu à des battements, si elle n'est pas elle-même très vasculaire.

Si l'aorte de notre malade peut être regardée comme gênée dans son fonctionnement tout d'élasticité, du moins son calibre n'était pas diminué d'une façon appréciable sur le cadavre; les veines caves et troncs brachio-céphaliques ou jugulaires ne présentaient aucune coagulation, aucun envahissement cancéreux, mais il est difficile d'admettre que les

veines caves n'aient pas été écrasées; d'ailleurs le développement exagéré des veines de la paroi thoracique surtout à gauche, la cyanose intense avec laquelle elle se présente à nous, semblent bien le prouver; et cependant il n'y avait pas d'œdème ni de la face ni des membres supérieurs. M. Rendu, M. Ambrosini ont été frappés de ces faits qu'ils ont déjà rencontrés et M. Rendu, dit Ambrosini, après avoir comparé attentivement « le résultat des autopsies aux symptômes observés pendant la vie, pense que toutes les fois où on a constaté l'œdème, surtout d'une façon permanente, on a toujours trouvé une obstruction du tronc veineux correspondant à la région œdématiée : que l'obstruction fût déterminée par une coagulation sanguine ou qu'elle dépendît de l'envahissement de la paroi par le cancer. Les ressources de la circulation collatérale sont si considérables qu'une diminution de calibre d'une veine, fût-elle même très prononcée, serait impuissante à entraîner l'œdème. » Notre cas vient donc parfaitement à l'appui de ces considérations, au moins pour l'absence d'œdème de la tête et des membres supérieurs. Toutefois il nous paraît difficile d'expliquer l'hydrothorax double autrement que par la compression des veines pulmonaires. C'est aussi la compression qui a donné lieu à l'hydropéricarde, car il n'y avait pas trace de péricardite. Faut-il alors penser que, outre la compression veineuse, il y avait des lésions nerveuses, réalisant l'expérience de Ranvier, qui ne produit l'œdème du membre inférieur d'un chien à qui il a lié la veine crurale que lorsqu'il a supprimé les vasomoteurs de la région ?

La seule conclusion importante que nous voulions tirer du fait étudié ci-dessus, c'est que les corps concentriques (qui n'ont aucune ressemblance avec le globe épidermique), constituent un élément primordial du diagnostic histologique de certaines tumeurs épithéliales du thymus; que ces corps concentriques sont plus faciles à observer par la dissociation temporanée et portant sur la périphérie de la tumeur.

V

KYSTE SÉREUX DE L'ABDOMEN CHEZ UNE POULE

RÉTROCESSION DU KYSTE SOUS L'INFLUENCE DE LA SUPPRESSION DES BOISSONS

Par **Louis MOUGIE** (de Bordeaux).

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DES CLINIQUES)

Nous avons observé, le 15 août 1895, une poule d'environ deux ans, qui présentait une tumeur abdominale. Rien d'analogue n'avait été rencontré chez les sujets provenant de la même couvée, et il y avait deux mois, au dire de son propriétaire, que l'affection avait débuté. Le ventre gonfla peu à peu et acquit au bout d'un mois le volume qu'il présentait le 15 août. Cette poule buvait beaucoup, mangeait comme ses compagnes, pondait tous les jours. Elle était de taille moyenne, bien emplumée, sauf sur l'abdomen qui était dénudé, avait la crête rouge vif, la démarche lente et pénible. Dans la station debout, l'animal portait la tête en arrière, les pattes en avant, et des grosses plumes de la queue elle faisait un troisième support, le poids de la tumeur rétablissant l'équilibre en avant.

État local. — On constatait un volumineux prolapsus du cloaque ; l'abdomen arrondi, ballonné, nettement fluctuant, était recouvert par des téguments minces et distendus ; les plis de la peau, complètement effacés, ne permettaient pas de percevoir les élevures caractérisant la peau de poule. Extérieuremeut, la tumeur paraissait s'étendre depuis l'extrémité inférieure du bréchet jusqu'à l'orifice externe du cloaque. Les limites latérales ne pouvaient être atteintes d'aucun côté.

L'animal expulsait fréquemment, non sans efforts, des matières fécales très petites et très sèches. Il fut mis en observation le 15 août et soumis à un régime alimentaire quotidien composé de :

Avoine	100	grammes.
Maïs en grains	70	—
Eau	400	—

La tumeur augmenta un peu de volume, mais les matières fécales étaient moins sèches; la ponte quotidienne persista.

Le 20. — Après un purgatif à l'huile de ricin, la tumeur s'affaissa le lendemain, pour reparaître dans la journée suivante.

Du 22 *au* 26. — Régime sec absolu : graduellement la tumeur s'effaça et le 26 le ventre ne présentait plus de saillie anormale.

Le 27. — La poule absorba très rapidement 300 grammes d'eau et, *deux heures* après l'ingestion de cette eau, on vit la tumeur se reproduire; la crête devint cyanosée, la dyspnée qui n'existait plus recommença et la poule eut de fréquentes syncopes.

Le 28. — Une ponction capillaire pratiquée sur la ligne médiane donna issue à 250 grammes d'un liquide parfaitement transparent, très mobile, sans corps étrangers en suspension, à odeur fade; il contenait de l'albumine en grande quantité.

L'état général se releva aussitôt, mais la poule continuant à boire beaucoup, la tumeur ne tarda pas à reprendre son volume primitif.

Le 30. — Deux syncopes.

Le 1er *septembre*. — L'état général étant très mauvais, la poule ne mangeant plus et marchant péniblement, nous nous décidâmes à intervenir. Après avoir fait sur la ligne médiane une incision longue de 5 centimètres environ, nous écartâmes les muscles droits, nous incisâmes le péritoine sans rencontrer de liquide dans la cavité péritonéale. La tumeur, bien limitée, apparut nettement; il fut facile de l'énu-

cléer car elle ne présentait aucune adhérence avec les organes voisins. C'est à ce moment que l'animal succomba, ce qui nous permit de retirer avec la tumeur, le feuillet péritonéal au milieu duquel elle était incluse et le paquet intestinal.

Les poumons se présentaient sous un aspect noirâtre : ils étaient aplatis et refoulés en arrière. Le foie, quoique gros, était indemne de toute lésion. Le cœur, examiné une heure après environ, contenait des caillots dans ses cavités. L'intestin était normal, un peu rouge cependant. Un œuf pondu quelques instants avant l'intervention ne présentait macroscopiquement aucun signe le distinguant d'un œuf normal. Quant à la tumeur, aplatie sur son axe antéro-postérieur, transparente, à parois très minces, elle offrait le volume d'une grosse orange, et contenait 700 grammes d'un liquide exactement semblable à celui retiré par la ponction.

Nous étions donc en présence d'une tumeur abdominale kystique, renfermant un liquide incolore. On ne pouvait songer à un diverticule du tube digestif, car, l'intestin vidé et lavé, la poche vidée et le point de la ponction fermé par une ligature en bourse, une injection poussée dans l'intestin ne parvenait pas dans la cavité de la tumeur, le liquide enfermé dans la tumeur ne ressortait pas dans l'intestin.

On devrait penser à la possibilité d'un kyste d'un repli péritonéal. Du reste, les matières fécales n'avaient jamais été interrompues dans leur cours ; de plus, on n'en avait retrouvé aucune trace dans la tumeur.

Des échanges moléculaires n'ont pu s'établir qu'à travers les membranes du réseau vasculaire très abondant qui enserre le kyste dans ses mailles.

14 *avril* 1896. — Au moment où on réexamine la pièce, elle a séjourné depuis le 1er septembre 1895 dans l'alcool, elle est située bien au-dessus du cloaque. L'intestin n'affecte avec elle que des rapports de contiguïté et non de continuité.

La tumeur est appendue au méso-péritonéal ; injectée, elle a le volume d'un gros poing ; la paroi antérieure est formée par une membrane très mince, transparente, présen-

tant çà et là des plaques graisseuses jaunâtres ovalaires, mesurant deux à trois millimètres de diamètre. Cette paroi rappelle une vessie de porc distendue; elle est légèrement mamelonnée par suite de la présence de brides péritonéales plus épaisses, limitant des étranglements peu profonds. La paroi postérieure est représentée par deux feuillets péritonéaux adossés, constituant une surface ridée qui est très vasculaire; ce réseau vasculaire se poursuit jusque sur le gros intestin adjacent. La paroi interne a le même aspect que l'externe, si bien qu'en retournant la poche après l'avoir incisée, on ne trouve pas de différence. Il n'y a à l'intérieur aucune villosité apparente, et la paroi interne ne ressemble nullement à la muqueuse intestinale. Quand on racle la face interne, on ne trouve pas de cellules d'épithélium cylindriques. Sur des coupes pratiquées après inclusion dans la paraffine et coloration, le gros intestin, au voisinage de la tumeur, se reconnaît à ses villosités. Au-dessous d'elles existe un tissu muqueux avec quelques vaisseaux et, plus profondément encore, les couches de tissu musculaire lisse.

La paroi du kyste a des contours bien arrêtés, sinueux, ne rappelant en rien, du côté de la cavité, l'aspect végétant des papilles de l'intestin. On n'y trouve d'ailleurs sur des coupes perpendiculaires à la surface aucune trace d'épithélium. Il n'a pas été fait d'imprégnation à l'état frais pour la fixation d'un endothélium.

La paroi est constituée par un tissu conjonctif à gros faisceaux onduleux étroitement juxtaposés. La couche qu'ils forment n'est d'ailleurs pas continue, elle est parsemée de vaisseaux assez nombreux et d'amas de cellules embryonnaires.

En somme cette paroi diffère de celle de l'intestin :

1° Par l'absence totale de papilles et d'épithélium;

2° Par l'épaisseur de la paroi fibreuse : elle mesure en effet un demi-millimètre dans l'intestin, tandis que dans la tumeur elle atteint jusqu'à deux millimètres;

3° Par l'état des vaisseaux qui, dans la paroi, sont en grande partie au centre de formations fibreuses, tandis que dans l'intestin ils sont isolés au milieu d'un tissu muqueux.

En somme ce kyste a la structure des kystes séreux qui ont, selon toute vraisemblance, une origine lymphatique.

La perméabilité de l'intestin, la limpidité du liquide kystique, la présence dans ce liquide d'une grande quantité d'albumine qui élimine l'hypothèse d'une poche dans laquelle l'eau ingérée se serait simplement collectée, permettent de penser que ce kyste n'est nullement une diverticule de l'intestin, séparé du reste du tube digestif par des rétrécissements. La situation du kyste au voisinage du gros intestin, auquel il était relié par un pédicule péritonéal, est en faveur de l'idée qu'il s'agit d'un kyste du péritoine.

Les kystes séreux du péritoine ont été fréquemment observés chez l'homme; on n'en connaît pas d'exemple — du moins à notre connaissance — chez les animaux. Nous n'avons trouvé dans les ouvrages de médecine vétérinaire, et en particulier dans ceux qui traitent des maladies des oiseaux, aucun fait de cet ordre. M. Mégnin, dans son ouvrage *Médecine des oiseaux*, p. 250, 1893 relate simplement un cas de tumeur kystique de l'ovaire chez la poule, tumeur qui a été déposée au Musée des chirurgiens de Londres par M. Henry Earle.

Le diagnostic différentiel d'avec l'ascite qui n'est pas rare chez les animaux domestiques est très difficile sinon impossible cliniquement. Nous avons observé au laboratoire des cliniques un coq qui présentait dans la cavité abdominale une collection liquide. L'autopsie nous montra qu'il s'agissait d'une ascite abondante, à liquide citrin, contenant des grumeaux fibrineux. Le cœur était volumineux, distendu et flasque, et histologiquement atteint de myocardite scléreuse. Le foie présentait un processus de cirrhose surtout accusée au niveau des veines sus-hépatiques. A la surface de la rate on trouvait un petit kyste séreux; les reins étaient sensiblement normaux. Le liquide examiné au point de vue chimique avait une réaction neutre, une densité de 1,025, il contenait par litre :

Chlorure de sodium	9gr,50
Phosphate de chaux.	3 43
Albumine	47 50

On a observé l'ascite chez les vieux chiens et les brebis âgées, elle est le plus souvent symptomatique de lésions du cœur et du foie.

Quoi qu'il en soit, dans notre observation il s'agissait bien d'un kyste et non pas d'un liquide épanché dans la cavité péritonéale. Notre diagnostic repose sur les raisons suivantes :

1° La poche mince et transparente était absolument close de toutes parts ;

2° Elle contenait un liquide d'une limpidité aqueuse, absolument clair, sans aucun grumeau, sans éléments parasitaires ;

3° Le liquide était très albumineux ;

4° La structure de la poche diffère totalement de la structure de l'intestin adjacent ;

6° La tumeur, faisant corps avec le méso-péritonéal et ayant la structure des kystes séreux, ne peut être considérée que comme un kyste de l'abdomen. Il était surprenant de voir le balancement qui existait entre l'ingestion des liquides, la soif ardente de la poule, et l'augmentation de volume de la tumeur. Il suffisait de supprimer l'eau ou d'administrer un purgatif pour que le kyste se réduisît considérablement. On pourrait nous objecter que ce fait est dû à un pertuis de communication existant entre le tube digestif et la poche kystique. Il n'en est rien, puisque après l'ablation, un semblable pertuis ne put être trouvé et puisque le kyste ne s'est nullement vidé de son contenu, ni spontanément, ni par la pression. Force est donc de penser que l'ingestion d'eau s'accompagnait d'un état hydrhémique avec transsudations à travers les parois extrêmement minces et très vasculaires du kyste. C'est la notion des échanges osmotiques entre le sérum sanguin et le liquide kystique qui peut nous renseigner sur ce balancement.

Il ne nous semble pas possible d'invoquer une autre interprétation de ce fait curieux. Nous attirons l'attention sur lui, car on pourrait, s'il se vérifiait, en déduire peut-être des applications thérapeutiques.

Nous sommes heureux, en terminant, de remercier M. le professeur agrégé Sabrazès, chef du laboratoire des cliniques, qui nous a inspiré ce travail et nous a aidé de ses conseils.

VI

PATHOGÉNIE ET TRAITEMENT DE L'HÉMOGLOBINURIE PALUDÉENNE

Par M. **A. BERTHIER**

Médecin-major, répétiteur à l'École du service de santé militaire.

Le syndrome hémoglobinurie a pour caractères essentiels la présence de l'hémoglobine et l'absence de globules rouges dans l'urine. L'observation des faits a obligé de tempérer cette formule, trouvée trop rigoureuse : on accepte que les urines hémoglobinuriques peuvent contenir quelques rares hématies, leur petit nombre n'étant pas susceptible d'influencer la coloration des urines. L'hémoglobinurie, d'après Hayem, est caractérisée par l'émission d'une urine contenant uniquement de l'hémoglobine dissoute ; c'est un genre tout particulier d'hémorrhagie rénale, parfaitement distinct de l'hématurie.

L'hémoglobinurie présente plusieurs variétés très dissemblables, dont il est actuellement impossible de faire une classification rationnelle basée sur la pathogénie. Il serait sans doute très simple d'en constituer deux groupes : une hémoglobinurie rénale avec des hémorrhagies comme substratum anatomique ; une hémoglobinurie dyscrasique liée à un état d'hémoglobinhémie. Mais pour cela il faudrait que nous fussions parfaitement éclairés sur la valeur exacte, sur l'origine pathogénique de chacun des cas particuliers. Sur ces points actuellement il n'y a que désaccord, ou au moins incertitude, ce qui tient à l'insuffisance des recherches anatomo-patholo-

giques. Nous continuerons donc à les classer d'après la notion étiologique.

L'hémoglobinurie est essentielle ou symptomatique.

L'hémoglobinurie paroxystique essentielle, d'abord étudiée en Angleterre, et bien connue chez nous par les travaux de Clément[1], de Mesnet[2], de du Cazal[3], de Lépine[4], de Hayem[5], de A. Robin[6], de Salle[7], de Chauffard[8], a été appelée hémoglobinurie *a frigore* par Mesnet, pour marquer l'influence prépondérante du froid sur le retour des accès. C'est la variété qui a suscité le plus vivement l'attention des médecins, et qui a servi de base à l'étude pathogénique de l'hémoglobinurie. Cependant elle semble appelée à disparaître et à se fondre dans les autres groupes, comme le fait aussi prévoir sa dénomination d'essentielle, lorsque nos connaissances pathogéniques et anatomo-pathologiques seront plus complètes.

Parmi les hémoglobinuries symptomatiques il y a lieu de distinguer : 1° l'hémoglobinurie des maladies rénales ; 2° les hémoglobinuries toxiques, qui appartiennent en grande partie à l'expérimentation; 3° les hémoglobinuries des maladies infectieuses, dont dépend l'hémoglobinurie paludéenne.

L'hémoglobinurie paludéenne, décrite généralement sous le nom de fièvre bilieuse hémoglobinurique, et aussi sous les noms de fièvre bilieuse hématurique, fièvre bilieuse mélanurique, fièvre à urines noires, a été particulièrement étudiée par les médecins de la marine, par Dutrouleau[9], Pellarin[10],

1. Clément, *Lyon médical*, 1880.
2. Mesnet, *Archives de médecine*, 1881.
3. Du Caral, *Bulletin de la Société méd. des hôpitaux*, 1881.— *Gazette hebdomadaire*, 1881.
4. Lépine, *Revue de médecine*, 1880. — *Bulletin médical*, 1888. — *Bull. Société méd. hôpitaux*, 27 juillet 1888.
5. Hayem, *Bulletin Société méd. hôpitaux*, 24 février 1888. — *Bull. Soc. méd. hôpitaux*. 13 juillet 1888. — *Gazette hôpitaux*, 1895, page 929.
6. A. Robin, Hémoglobinurie, pathogénie et traitement. *Bull. Soc. méd. hôp.*, 25 mai 1888. — Hémoglobinurie paroxystique provoquée par la marche. *Bull. Soc. méd., hôp.*, 14 avril 1888.
7. Salle, *Société méd. hôpitaux*, 13 avril 1888.
8. Chauffard, *Société méd. hôpitaux*, 14 juin 1895.
9. Dutrouleau, *Traité des maladies des Européens dans les pays chauds*, 1861.
10. Pellarin, De l'apoplexie des reins dans la fièvre bilieuse hématurique. *Arch. méd. navale*, 1855. — Fièvre bilieuse hématurique. *Arch. méd. navale*, 1881.

Barthélemy-Benoît[1], Bérenger-Féraud[2], Corre[3], et par Kelsch et Kiener[4]. Les premiers médecins de la marine qui signalèrent l'existence de cette fièvre furent Daullé[5], Leroy de Méricourt[6]; ils la considéraient comme une fièvre pernicieuse ictérique.

Pellarin et Barthélemy-Benoît ont fait de cette maladie une fièvre bilieuse compliquée d'hémorrhagie rénale. Pellarin observait à la Guadeloupe, Barthélemy-Benoît au Sénégal. L'investigation clinique et le seul examen macroscopique des organes ont permis à ces très distingués médecins de tracer de la fièvre hématurique un tableau d'ensemble vraiment remarquable et de réaliser de cette affection une conception nette, à laquelle manquait seule la notion parasitaire. Pour Pellarin, il se fait pendant le frisson une fluxion sanguine très forte sur les reins par suite de la contraction des capillaires de la peau. Cette fluxion aboutirait à la déchirure des capillaires glomérulaires, dont les parois sont rendues plus fragiles par l'altération de tous les parenchymes. Mais, ajoute-t-il, cette explication ne rend pas compte de tous les faits, et même ne paraît pas la plus vraisemblable. Il admet hypothétiquement que, dans beaucoup de cas, il s'agit d'hémorrhagies liées à des oblitérations artérielles par des embolies pigmentaires. Barthélemy-Benoît, s'appuyant sur des observations cliniques nombreuses, rattache la nature de la fièvre bilieuse hématurique à une véritable intoxication du sang par l'action directe du miasme paludéen et par son mélange avec la bile douée de propriétés

1. Barthélemy-Benoit, De la fièvre bilieuse hématurique observée au Sénégal. *Arch. méd. navale*, 1865.

2. Bérenger-Féraud, *De la fièvre bilieuse mélanurique*. Paris, 1874. — *Traité clinique des maladies des Européens aux Antilles*, 1881.

3. Corre, Hémoglobinurie paroxystique. *Arch. méd. navale*, 1881. — *Traité des fièvres bilieuses et typhiques des pays chauds*, 1883. — *Traité clinique des maladies des pays chauds*, 1887.

4. Kelsch et Kiener, *Traité des maladies des pays chauds*, page 514. — Les altérations paludéennes du rein. *Arch. de physiologie*, 1882.

5. Daullé, *5 années d'observation médicale à Madagascar* Thèse Paris, 1857. — Diagnostic de la fièvre pernicieuse ictérique et de la fièvre jaune. *Gazette des hôpitaux*, 7 janvier 1868.

6. Leroy de Méricourt, Histoire médicale de la campagne de la corvette l'*Archimède* dans l'océan Indien. Thèse Paris, 1853. — *Revue critique*. *Arch. méd. navale*, 1875.

toxiques. L'hématurie est due à une hémorrhagie passive des reins, coïncidant avec une hyperémie congestive générale ou locale de ces organes qui, dans les cas les plus graves, présentent les caractères d'un véritable état apoplectique.

Bérenger-Féraud a publié, en 1874, une étude clinique sur la fièvre bilieuse mélanurique des pays chauds. Ses observations ont été faites au Sénégal. Pour ce médecin, les urines ne doivent pas leur coloration noire à du sang, mais seulement à une forte proportion de matières biliaires. Cette singulière compréhension des faits, en désaccord avec les affirmations de ses devanciers sur un point en apparence facile à élucider, peut nous surprendre aujourd'hui ; elle s'explique par l'absence, à cette époque, de toute recherche spectroscopique. Dans son *Traité des maladies des Européens aux Antilles*, publié en 1881, Bérenger-Féraud maintient cependant sa première opinion. Il semble avoir admis *a priori* la présence de la bile dans les urines par analogie de couleur avec les évacuations alvines de ces malades, et surtout à cause de l'absence des hématies dans les urines. D'ailleurs, il a soin de faire remarquer que la réaction de Gmelin n'est pas de recherche facile dans ces urines très colorées, et qui contiennent une grande quantité d'albumine, dont la coagulation trouble le milieu au point de ne pas permettre la constatation de la coloration biliaire.

Pellarin, Barthélemy-Benoît, Bérenger-Féraud, Corre s'accordent pour admettre que la fièvre hématurique est une manifestation de l'empoisonnement paludéen.

En même temps l'hémoglobinurie essentielle *a frigore* faisait son apparition dans la littérature médicale. Lichtheim (1878), Murri (1879) démontrent que dans cette singulière affection la dissolution des globules s'effectue dans le sang. Murri en trouve la preuve dans ce fait qu'il n'y a rien dans les urines qui puisse détruire les globules. Si on ajoute une goutte de sang à une urine hémoglobinurique, les globules introduits s'y conservent. Il en trouve aussi une preuve dans cet autre fait que, chez ces malades, il existe concurremment de l'ictère et que cet ictère est d'origine manifestement sanguine, puisqu'on n'obtient jamais dans l'urine la

réaction de Gmelin. Murri admet un état de faiblesse des globules puisant sa cause dans une modification indéterminée des organes hématopoiétiques. Cette faiblesse des globules les rend moins résistants aux agents dissolvants, qui, dans l'hémoglobinurie *a frigore*, sont l'acide carbonique et la basse température. Le froid est la cause efficiente de l'accès. L'accumulation anormale d'acide carbonique tient à une hyperémie passive diffuse, qui se manifeste par la coloration bleuâtre des extrémités et par l'augmentation de volume du foie pendant les paroxysmes. Il place cette hyperémie passive sous la dépendance d'un état d'épuisement des centres nerveux vaso-moteurs. Ainsi se trouve constituée la théorie hémoglobinhémique, que Murri complète par la démonstration expérimentale. Il réalise l'hémoglobinhémie en produisant localement cette double action de l'acide carbonique et de la basse température. Dans le sang extrait de la région soumise à la stase veineuse et au froid, il trouve des globules déformés et réduits en granulations fines. Ehrlich, chez un malade ayant présenté des crises d'hémoglobinurie *a frigore*, lie un doigt à sa base et l'immerge dans l'eau froide. L'expérience est faite en dehors d'un accès. Il réussit à déterminer une hémoglobinhémie locale, limitée au réseau sanguin du doigt soumis à l'action de cette basse température. Le sérum prend l'aspect laqué, le sang des autres doigts restant normal.

L'hémoglobinurie paroxystique essentielle aurait donc pour origine l'impression du froid sur la surface cutanée, qui actionne les centres réflexes vaso-moteurs. Ceux-ci, étant en état d'épuisement, répondent par une vaso-dilatation. La circulation se ralentit; le foie et les reins se congestionnent; le sang se refroidit, se charge d'acide carbonique. Les globules rouges dépourvus de résistance sont dissous et l'hémoglobine mise en liberté s'échappe par le rein.

La doctrine nouvelle fut, bien entendu, appliquée aussitôt à l'hémoglobinurie paludéenne et plus tard elle s'en est fait un appui (Corre, Calmette).

En France, cette question fut l'objet de nombreuses et savantes discussions, d'abord en 1881, puis en 1888 et en 1895.

Hayem soutient l'origine rénale de l'hémoglobinurie *a frigore*. Dans l'hémoglobinurie paroxystique, il n'y a pas d'hémoglobinhémie. Il admet une altération profonde du plasma sanguin, de nature indéterminée, probablement chimique, altération qui explique le phénomène de la redissolution du caillot. Le plasma du sang circulant, tout en étant altéré, ne dissout pas les globules. Mais, dès que le sang est extravasé, le plasma fournit pendant la coagulation un sérum qui est anormal et qui attaque un certain nombre d'hématies pour en faire transsuder l'hémoglobine. La participation des reins est nécessaire à la réalisation du phénomène; elle consiste en une fluxion qui se produit sous l'influence de perturbations vaso-motrices consécutives au refroidissement. La congestion rénale et l'altération du sang sont les deux facteurs pathogènes.

L'expérience d'Ehrlich-Murri a pour but de démontrer l'action du froid sur le sang et d'expliquer la dissolution intra-vasculaire des globules, qui donnerait naissance à l'accès. Hayem ne lui reconnaît pas la valeur démonstrative qu'on lui prête. L'aspect laqué du sérum est obtenu aussi bien en dehors des crises que pendant les crises. Cette expérience prouve seulement l'action du froid sur le sang: le caillot du sang refroidi laisse transsuder de l'hémoglobine, qui colore le sérum. Le résultat positif de cette expérience, à un moment éloigné de la crise hémoglobinurique, démontre que la destruction globulaire s'est faite *in vitro*. Et d'ailleurs je ne vois pas quelle analogie on pourrait établir entre la température de l'organisme pendant l'accès hémoglobinurique et celle réalisée dans l'expérience d'Ehrlich.

Lépine admet l'existence de deux espèces d'hémoglobinurie, l'une qui est le résultat d'une hémoglobinhémie, l'autre qui est produite par une simple congestion rénale. L'hémoglobinurie de cause rénale pourrait exister indépendamment de tout trouble préalable de la nutrition et il le prouve expérimentalement. Il injecte de l'eau salée stérilisée dans un uretère et dans l'autre de l'urine en fermentation ammoniacale. Au bout de quelques heures l'urine s'écoule normale du premier uretère. L'urine du deuxième

uretère est chargée d'hémoglobine ; elle ne renferme pas d'hématies. Lépine fait remarquer que dans cette expérience la dissolution des globules n'est pas due à la présence de l'urine ammoniacale, qui est un milieu relativement conservateur.

Pour Albert Robin, l'hémoglobinurie résulte de la combinaison obligée de deux processus, l'un prédisposant d'ordre général, non univoque (syphilis, impaludisme, etc.), qui agit en modifiant la nutrition ; le second d'ordre local et relevant de la congestion rénale. « Nous ne connaissons pas la réaction intime qui détruit les globules rouges et met l'hémoglobine en liberté. Nous avons certaines raisons plausibles de penser que cette réaction s'accomplit dans le rein lui-même. L'acte rénal, quel qu'il soit, serait impuissant à produire l'hémoglobinurie, si la nutrition générale n'avait pas été préalablement intéressée, si les globules n'avaient pas subi du fait de ce trouble nutritif un amoindrissement de leur résistance. »

Chauffard [1] fait jouer un rôle primordial au système nerveux dans la production de l'hémoglobinurie paroxystique. Le refroidissement direct du sang n'est pas tout en matière d'hémoglobinurie. Il ne réalise pas la totalité de la lésion sanguine et, pour conditionner celle-ci, il faut faire intervenir un autre facteur, qui serait d'importance capitale, le système nerveux. Chauffard admet l'intervention d'un réflexe ayant comme point de départ l'excitation du réseau nerveux périphérique par le froid, mais dont on ignore les voies, le mode d'action, les relations avec les organes de l'hématopoïèse. En dehors de lui, la toxhémie destructive des globules rouges n'est qu'en puissance, à l'état virtuel. L'enchaînement des phénomènes serait le suivant : imprégnation infectieuse du sujet (par exemple par le paludisme) ; adaptation de son système nerveux à un réflexe spécial, provoquée par une cause univoque, le refroidissement ; viciation évolutive complexe et temporaire du plasma sanguin et des hématies. La réaction nerveuse précède la toxhémie

1. *Société médicale des hôpitaux*, 1895, 14 juin.

et la commande. C'est donc encore la doctrine de l'hémoglobinhémie, avec beaucoup d'inconnues. « Par l'intermédiaire de quels organes ou tissus le système nerveux de l'hémoglobinurique provoque-t-il l'hématolyse ? S'agit-il d'une simple et brusque exagération de la destruction globulaire normale? Un ferment pathologique spécial intervient-il? Le foie, le rein, la rate jouent-ils un rôle dans ces mutations si complexes? » Chauffard se pose ces questions primordiales, en déclarant ne pouvoir les résoudre.

Malgré les efforts de Hayem et de A. Robin, qui ont cependant fortement ébranlé la théorie nouvelle, il est encore généralement accepté que l'hémoglobinurie, et particulièrement l'hémoglobinurie paludéenne, est liée à un état paroxystique d'hémoglobinhémie. Doctrine bien plausible, puisque nous savons, surtout depuis les travaux de Ponfick, de Kelsch et Kiener, de Laveran, que le processus paludéen est un processus hématique, qu'il entraîne une destruction globulaire qui se juge par la mise en liberté d'hémoglobine, par la production de pigment noir, de pigment ocre. La destruction globulaire du fait d'un seul accès paludéen est considérable[1]. Les globules rouges peuvent diminuer de plusieurs centaines de mille, même de 1 million par millimètre cube. Le pigment noir, le pigment ocre accumulés dans les organes sont d'élimination difficile et ne représentent qu'une petite partie de l'hémoglobine mise en liberté par la destruction globulaire. Cette hémoglobine circulante est arrêtée et excrétée par le foie, dont la sécrétion biliaire se suractive. Il se constitue un état de polycholie. Mais le foie pourra être débordé, il ne suffira pas à débarrasser l'organisme, et une part de l'hémoglobine sera retenue dans les tissus. La destruction globulaire est-elle encore plus considérable, ces moyens de défense sont insuffisants, et l'hémoglobine s'échappe par l'émonctoire rénal. C'est l'hémoglobinurie constituée. Cette théorie est évidemment séduisante; elle est comme le corollaire de la doctrine pathogénique, si bien assise aujourd'hui,

1. KELSCH, Contribution à l'anatomie pathologique des fièvres paludéennes (*Arch. de physiologie*, 1875).

de l'accès fébrile paludéen, et à ce titre, elle s'est imposée.

Sur une centaine de soldats rapatriés de Madagascar, j'ai pu observer deux cas d'hémoglobinurie paludéenne dans mon service d'hôpital. Je les ai étudiés dans le but de vérifier le bien fondé de la doctrine de l'hémoglobinhémie. Il m'a paru intéressant de rapporter le résultat de ces recherches, qui m'ont fait écarter la théorie de l'hémoglobinhémie, et adopter l'hémorrhagie rénale avec Pellarin, Barthélemy-Benoît, comme *primum movens* de l'hémoglobinurie paludéenne.

Obs. I. — L..., âgé de 24 ans, soldat au 38e régiment d'infanterie, a fait la campagne de Madagascar. Rapatrié en décembre 1895, il entre le 8 décembre à l'hôpital Desgenettes.

Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires et personnels. Il n'a jamais été malade avant son départ pour Madagascar, où il arrive le 17 avril 1895. Le premier accès de fièvre apparaît le 24 juin, et s'accompagne de vomissements bilieux. Les accès se reproduisent d'une façon irrégnlière, environ tous les 15 jours, suivant le type quotidien ou rémittent, ou le type tierce, et toujours avec des manifestations bilieuses très prononcées du côté du tube digestif. Il aurait eu de la diarrhée presque constamment, sans phénomènes dysentériques. Anémie profonde. Il n'a pas eu d'œdèmes.

Au moment de son entrée à l'hôpital Desgenettes, L... est très anémié : teint jaune terreux, décoloration des muqueuses, amaigrissement. Pas de traces d'œdème. Il pèse 62 kilos.

Le ventre est ballonné. Le malade accuse une douleur continue à l'épigastre, exaspérée par la pression et par le travail digestif. La langue est humide, saburrale. Anorexie; dégoût des aliments. Les digestions sont pénibles, avec sensation de pesanteur et renvois. L'estomac est dilaté et clapote à jeun. Pas de vomissements en dehors des accès fébriles. Selles régulières. Le foie mesure 13 centimètres sur la ligne mamelonnaire et n'est pas douloureux. La rate a une hauteur de 23 centimètres; elle déborde les fausses côtes de 3 travers de doigt. Pas de douleur splénique spontanée ou provoquée.

Les urines sont limpides, ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires. La quantité est de 2 litres et la teneur en urée est de 42 grammes en moyenne par 24 heures.

La pointe du cœur bat dans le 4e espace intercostal. Les bruits du cœur sont bien frappés. Le pouls est petit, régulier. Rien d'anormal du côté de l'appareil respiratoire. L... présente quelques accès de fièvre, d'intensité moyenne, affectant le type intermittent et se produisant par séries de 3 jours, pendant lesquels la température dépasse rarement

39°. Accès fébriles, avec diarrhée bilieuse, les 11, 12, 13 décembre et les 20, 21 et 22 décembre.

Les phénomènes gastriques dominent de beaucoup les autres symptômes. Le 26 décembre, examen du chimisme stomacal : acidité totale, 0,876; pas d'acide chlorhydrique libre; réaction de l'acide lactique très nette; pas de peptones; digestion artificielle nulle. En raison de cet état d'hypochlorhydrie on donne de l'acide chlorhydrique après les repas (10 gouttes par jour). Cette médication modifie rapidement l'état gastrique; les digestions deviennent faciles, et l'appétit renaît. En janvier, le malade pèse 68 kilos.

Le 14 janvier, un accès fébrile isolé très léger.

TRAITEMENT QUININE	VOIE STOMACALE (Sulfate de quinine)	INJECTION SOUS-CUTANÉE (Chlorydrate de quinine)
Du 10 au 14 décembre	1 gr. »	»
20 au 23 —	0 gr. 80	»
26 au 28 —	»	0,80
2 au 5 janvier. .	0 gr. 60	»
9 au 12 —	0 gr. 50	»
16 au 19 —	0 gr. 50	»
28 au 29 —	»	0,50

A ce moment le malade quitte mon service. C'est le 2 février que se produit le prémier accès d'hémoglobinurie. A 5 heures du soir, frisson violent. A 7 heures, la température est à 41°,2. Douleurs vives dans les hypocondres. L... affirme qu'il a émis des urines sanglantes, environ 20 minutes avant l'apparition du frisson.

Le 3 février matin, L... a une teinte ictérique très prononcée. T. 40°,2. 110 pulsations. Urines rouges abondantes.

Le 3 soir, T. 38°,2. — Les urines ont une teinte rouge foncée, couleur vin de Malaga. Les urines du 2 et du 3, examinées au spectroscope, présentent les raies de l'oxyhémoglobine et de l'urobiline. 1 gramme de quinine en injection.

Le 4 matin. T. 39°,5. — 150 pulsations. Numération des globules : 678 000. L'état général est très grave. Le malade est affaissé, avec tendances syncopales. Vomissements bilieux. Même intensité de l'ictère. Le pronostic paraît tellement désespéré que l'on songe à la transfusion du sang. Mais en raison de la gravité de l'opération et de ses dangers, la transfusion devant déterminer pour sa part un nouvel état hémoglobinhémique et aggraver les troubles de la fonction rénale, je propose d'appliquer le traitement par le chloroforme, préconisé par des médecins de notre marine. Cette proposition s'appuie également

sur l'examen d'une préparation de sang frais, qui nous montre des hématies d'apparence normale, ce qui atténue la gravité du pronostic. On donne 2 lavements chloroformés à 1 gramme.

Le 4 soir, l'accès hémoglobinurique avait pris fin.

Les jours suivants, tous les symptômes se dissipent progressivement. La température descend à 37° et au-dessous.

Les 5, 6, 7, 8 *et* 9 *février*, 5 décigrammes de quinine en injection et un lavement chloroformé à 1 gramme.

Le 9 *février*, numération des globules : 1 954 000. Richesse en hémoglobine : 5,5.

Le 10 *février*, survient le deuxième accès hémoglobinurique que je puis observer complètement, ayant la direction du service où est couché L...

Le 10 *matin*. — La température est à 37°,6. Injection de 5 décigrammes de quinine. Numération des globules : 1 820 000. Richesse en hémoglobine : 6 (avec l'hématoscope d'Hénocque).

A 1 *heure soir*, le malade est pris d'un frisson violent, qui dure une heure, pendant lequel il aurait ressenti de vives douleurs plantaires. A 1 h. 30, la température atteignait 39°,1 et à 3 heures, 41°,4. 125 pulsations. Les premières urines rouges auraient été émises 15 minutes avant le frisson. Injection de quinine 25 centigrammes. A 3 heures, lavement chloroformé à 1 gramme.

Je vois le malade à 4 heures. Le mélange des urines de 1 à 4 heures a la teinte vin de Malaga. Quantité : 1 litre. L'état général est très grave. 140 pulsations et 23 respirations. Le malade est très affaissé. Il n'accuse aucune douleur rénale. Douleur vive au creux épigastrique et dans les hypocondres. Teinte ictérique. Pas de vomissements.

A 4 *heures* 30, préparation de sang frais recueilli très rapidement et en évitant une compression trop forte entre lame et lamelle. Les globules rouges apparaissent normaux, comme forme et comme teinte. Quelques globules blancs mélanifères.

Examen avec l'hématimètre de Hayem. On ne trouve que 5 à 6 hématies par grand carré : le sérum artificiel a détruit les globules. Le sang extrait par la piqûre du doigt est aqueux et est obtenu avec une grande difficulté.

Des urines sont recueillies aseptiquement. Ensemencées, elles ont été trouvées stériles les jours suivants.

Je fais plusieurs préparations des sédiments urinaires. Cylindres granuleux, jaunâtres, dont quelques-uns revêtus de cellules épithéliales. Dépôt granuleux, jaunâtre, très abondant, interprété comme étant de la poussière globulaire résultant de la destruction des hématies. Il faut examiner longuement pour trouver quelques rares hématies, en général de petit diamètre. Urates en abondance.

A 5 *heures* 30, application de 4 ventouses dont 2 scarifiées. Chaque ventouse scarifiée fournit 4 à 5 grammes de sang.

A 6 heures, on commence le traitement par le chloroforme à l'intérieur : chloroforme 6 grammes en émulsion dans potion 250 grammes. La potion est donnée par cuillerée à bouche de 10 en 10 minutes; elle est assez bien supportée et ne provoque pas de vomissements.

Les urines sont recueillies séparément par émissions. Pollakiurie.

A 10 heures du soir, l'état général du malade ne s'est pas sensible-

Examen des urines recueillies du 10 février à partir de 5 heures du soir jusqu'au 11 février matin (URINES HÉMOGLOBINURIQUES)

HEURES des ÉMISSIONS	COLORATION des URINES	EXAMEN AU MICROSPECTROSCOPE
10 Février 6 h. 30 soir.	Teinte brun foncé.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Pas de raie de l'urobiline. Pour 18 millimètres d'épaisseur (hauteur du cristallisoir employé pour ces recherches), la partie droite du spectre est complètement éteinte ; elle s'est obscurcie progressivement, à mesure qu'on augmentait l'épaisseur du liquide, sans qu'on vit se développer d'autres raies d'absorption.
7 h. 25	Teinte moins foncée.	Id.
8 h. 45	Teinte groseille diluée.	Id.
9 h. 25	Teinte légèrement rosée.	Pour obtenir les 2 raies nettes de l'oxyhémoglobine, il faut examiner sur une épaisseur de 12 millimètres. Avec une épaisseur de 8 millimètres, la raie au voisinage de *E* est floue. Pour une épaisseur de 1 centimètre et demi, on ne voit pas d'autres bandes d'absorption que celles de l'oxyhémoglobine.
10 h.	La teinte rosée s'est atténuée.	Pour une épaisseur de 8 millimètres, la raie de l'oxyhémoglobine, au voisinage de *E* est à peine visible.
Minuit.	L'urine n'a plus de teinte rouge.	Pour une épaisseur de 8 millimètres, on ne voit qu'une raie de l'oxyhémoglobine (celle au voisinage de *D*). Avec une épaisseur de 1 centimètre et demi, l'autre raie de l'oxyhémoglobine commence à apparaître.
11 Février. 1 h. 20 matin. 2 h. 10 » 3 h. 5 » 4 h. 25 » 5 h. 25 »	Urines claires.	Pas de spectre de l'hémoglobine.

ment modifié. Mais les urines sont à peine teintées en rouge. Céphalalgie très vive, persistant tout le reste de la nuit.

11 *février matin*. T. 39°,6. — 108 pulsations. — 120 respirations. Le malade est beaucoup moins affaissé. La céphalalgie s'est atténuée. Peau chaude et sèche. Les urines ne sont plus rouges. On provoque une douleur légère par la pression rénale dans la région lombaire. La douleur épigastrique persiste violente. La rate est douloureuse. La bouche est sèche. Soif très vive. Pas de nausées, ni de vomissements. L'ictère est plus intense qu'hier. Numération des globules : 973 400.

La teinte des urines s'est modifiée progressivement en s'atténuant à partir de l'émission de 7 h. 25 ; la coloration rouge a disparu dans les urines émises à minuit. La totalité des urines recueillies depuis 1 h. soir 10 février jusqu'au 11 matin est de 2 litres et demi. Densité : 1013. Précipité abondant d'albumine. Avec le tube d'Esbach 2 gr. d'albumine. Pas de réaction de Gmelin.

Examen du sang des 2 ventouses scarifiées recueilli la veille. Le sérum est complètement séparé du caillot. Sa coloration est normale. Il a une teinte jaune citrin. Au spectroscope, on trouve les raies de l'oxyhémoglobine et pas d'autre spectre. La petite quantité de sérum dont on dispose ne permet pas de faire l'examen sur une grande épaisseur. Comparaison est faite avec le sérum provenant d'une saignée générale pratiquée chez un autre malade le 11 au soir. Entre ces deux sérums, il n'y a pas de différence de teinte. Sous une même épaisseur, les raies de l'oxyhémoglobine ne sont pas plus accentuées pour l'un que pour l'autre.

11 *février soir*. — A 4 heures, T. 39°,6. Injection de 75 centigrammes de quinine.

A 10 heures du soir, la température atteint 41°,1. Peau brûlante. État nerveux inquiétant, soubresauts des tendons. Léger degré de carphologie. Respiration plaintive. Affaissement général très prononcé. Par crainte d'une nouvelle poussée hémoglobinurique, on donne une potion, avec 4 grammes de chloroforme, par cuillerée à bouche chaque demi-heure. Le malade a quelques nausées.

12 *février matin*. — Le malade est encore très faible. Cependant son état général s'est notablement relevé. Il est moins affaissé et dit avoir faim. T. 37°,6.

Les douleurs abdominales sont beaucoup moins vives et permettent la percussion. Hauteur du foie suivant la ligne mamelonnaire : 13 centimètres. Hauteur de la rate : 21 centimètres. La rate n'est plus douloureuse.

Léger nuage d'albumine dans les urines. Au spectroscope, pas de raie d'hémoglobine et d'urobiline. Urines claires. Quantité : 1 500 grammes.

La teinte ictérique s'est très atténuée. Les sclérotiques restent seules franchement jaunes.

Numération des globules : 806 000. Injection de quinine 5 déci-

grammes. L'accès hémoglobinurique peut être considéré comme terminé.

Le 13, les urines ne contiennent plus d'albumine. L'ictère a disparu. Les jours suivants, amélioration générale progressive.

Les urines hémoglobinuriques du 10 février ont été soumises à la dialyse. L'examen spectroscopique a démontré que l'hémoglobine n'avait pas dialysé.

Les 15 *et* 18 *février*, se produisent deux autres accès hémoglobinuriques de faible intensité et très courts, précédés d'un frisson léger, sans ictère et sans phénomènes bilieux gastro-intestinaux. Le 15 février matin, 868 000 globules ; le soir, 3ᵉ accès hémoglobinurique. La numération des globules faite le 17 février donne 961 000. Le 18 février matin, 1 054 000 globules ; le soir, 4ᵉ accès hémoglobinurique. La numération des globules faite le 19 février donne 620 000. Ces deux accès ont été observés par M. le médecin-major Ferrier dans le service duquel le malade avait été placé.

Obs. II [1]. — F..., soldat au 3ᵉ régiment d'infanterie de marine, est entré à l'hôpital Desgenettes le 3 janvier 1896 pour paludisme chronique.

A l'âge de 12 ans, il aurait eu une angine grave. A 17 ans, blennorrhagie guérie sans complications. Avant l'incorporation, il exerce pendant 3 ans la profession de garçon de bateau-lavoir à Lyon et se livre à des excès alcooliques, particulièrement à l'usage de l'absinthe.

Il arrive à Madagascar le 17 mai 1895. C'est à la fin du mois de juin, après avoir été occupé à des travaux de terrassement, dans la région de Marololo, qu'il présente ses premiers accès de fièvre. Il n'aurait pas pris de quinine préventive. Les accès fébriles, de type quotidien, surviennent par séries de 3 à 4 jours, se reproduisant à intervalles irréguliers, environ tous les 15 jours. Ces accès s'accompagnent de vomissements bilieux, sans diarrhée. A la fin d'octobre, ramené à Majunga, il est dans un état d'anémie profonde ; ses membres inférieurs sont œdémaptiés. En novembre, il est rapatrié et débarque à Toulon le 5 décembre Hospitalisé pendant 20 jours à l'hôpital Saint-Mandrier, où il aurait eu seulement trois accès de fièvre, il est envoyé en congé de convalescence à Lyon. De nouveaux accès l'obligent à demander son hospitalisation.

Au moment de son entrée dans mon service, il est en plein accès de fièvre. T. 39°,2. Nouvel accès le lendemain. T. 39°. État d'excitation nerveuse très prononcée. Secousses choréiformes dans la face, dans les

1. Un résumé d'une partie de cette observation a été publié par erreur dans un mémoire de M. Boisson (*Revue de Médecine*, mai 1896), mémoire fait parallèlement à celui-ci. L'auteur signale la présence d'hématine dans le sérum du 1ᵉʳ accès hémoglobinurique de F... Cette divergence avec mes propres constatations tient à ce que le sérum, que j'avais remis à M. Boisson, et sur lequel ses recherches ont été faites, a été prélevé dans une ventouse plusieurs jours après l'extraction du sang. On sait que l'hématine se forme spontanément dans le sang abandonné *in vitro*.

membres supérieurs. Tremblement des mains. Battements des paupières. Hyperesthésie de tout le tégument.

État général assez médiocre. Les muqueuses sont pâles. Cependant, dit-il, il n'aurait pas notablement maigri et ses forces musculaires seraient peu atteintes. Pas d'œdèmes. La peau ne présente pas de pigmentation anormale.

Le ventre n'est pas ballonné. Pas d'ascite. Périmètre au niveau de l'ombilic : 0,78. Périmètre au niveau de la 7e côte : 0,84 (donnant la valeur de l'ampliation des hypochondres).

L'hypochondre droit n'est pas voussuré. Le foie mesure 15 centimètres sur la ligne mamelonnaire et dépasse de 4 centimètres le rebord costal. Pas de douleur spontanée, ni provoquée dans la région du foie.

Hauteur de la rate suivant son grand axe : 13 centimètres. Elle ne dépasse pas le rebord costal et n'est pas douloureuse.

Pas d'anorexie, ni de troubles dyspeptiques. Les fonctions intestinales s'exécutent normalement.

Le malade tousse depuis longtemps. Dans les fosses sus-épineuses, il existe de la submatité, une respiration rude, sans bruits adventices, sans exagération des vibrations et de la voix transmise. Le rythme du cœur est normal.

Les urines ne contiennent ni albumine, ni sucre, ni pigments biliaires.

Le 11 janvier et le 10 février, un accès fébrile isolé avec les 3 stades classiques. Vomissements bilieux et diarrhée bilieuse. Le 10 février, la température atteint 40°,5. Céphalalgie intense.

TRAITEMENT QUININE	VOIE SOTMACALE	INJECTIONS SOUS-CUTANÉES
3 et 4 Janvier.	»	1 gramme
10, 11, 12, 13	0,80	»
17, 18, 19, 20	0,50	»
24, 25, 26, 27	0,50	»
9, 10, 11, 12 Février.	0,50	»

19 *février*. — Accès de fièvre. Vers 2 heures de l'après-midi, F... est pris de céphalalgie et de frissons légers. La température monte à 39°,2. La fièvre dure toute la nuit.

20 *matin*. — La température est encore à 37°,6. Céphalalgie et anorexie. 5 décigrammes de sulfate de quinine par la bouche.

21 *février*. — Le matin, T. 36°.

A 3 heures du soir, le malade est pris d'un frisson très violent qui dure 2 heures. La température, vers 4 heures, est à 39°. Il est dans un état d'agitation extrême. Mouvements choréiformes dans la face, les membres supérieurs. On lui fait une injection de 5 décigrammes de quinine. Cet état nerveux persiste toute la nuit, avec la fièvre. C'est avec grande peine que les infirmiers de garde peuvent le retenir dans son lit. Il aurait eu du délire. Toute la nuit, vomissements bilieux et diarrhée bilieuse.

Cet accès pourrait avoir été provoqué par un refroidissement. F..., vers 10 heures du matin, a été rencontré en dehors de la salle des malades, le thorax nu. La température extérieure était très basse.

Le 22 à 5 heures du matin, F... à 40°,9. Injection de quinine, 5 décigrammes.

Le matin, dès mon arrivée, on me présente les premières urines émises après le grand frisson du 21. Ces urines avaient été recueillies à part. Elles sont rouges, de teinte un peu foncée. Densité : 1 021.

Examen avec le micro-spectroscope.	Très belle raie d'urobiline. Spectre de l'oxyhémoglobine. Toute la partie droite du spectre est effacée pour une épaisseur de 2 millimètres d'urine. Pour une épaisseur de 1 millimètre d'urine, la bande violette du spectre persiste.

Je trouve F... très agité : fréquentes secousses spasmodiques dans la face, secousses des paupières, soubresauts des tendons, mouvements choréiformes. Pas de délire. Céphalalgie violente. Ictère assez intense.

Les sclérotiques sont très jaunes. T. 39° — 108 pulsations.

Pas de douleurs spontanées au creux épigastrique et dans les hypocondres. Par la pression du foie, on provoque de la douleur. Douleur également par une pression un peu forte dans la région rénale, en arrière. La rate n'est pas douloureuse.

Les urines recueillies depuis le début de l'accès sont peu abondantes. Elles sont rouge foncé, teinte vin de Malaga. Densité : 1 013. Épais disque d'albumine. Les urines filtrées et traitées par l'acide azotique nitreux ne présentent pas la réaction de Gmelin. On recherche également la présence de la bile dans les urines par les procédés de Gmelin et de Pettenkofer, en reprenant les résidus. Le résultat a été négatif. Cependant, on a obtenu un léger anneau, d'une teinte verdâtre peu nette, très fugace, qui ne persista que quelques secondes. Les urines ont fourni un dépôt très abondant, rouge brun, dont il est fait plusieurs préparations. On y trouve quelques rares globules rouges, des cylindres granuleux de teinte jaunâtre, avec des cellules épithéliales, et surtout des amas de matière granuleuse jaunâtre, provenant de l'effritement des globules rouges.

Examen au microspectroscope du mélange des urines du 21 soir au 22 matin.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Raie de l'urobiline. Raie de la méthémoglobine. Partie droite du spectre éteinte. On ajoute à l'urine du sulfhydrate d'ammoniaque : on obtient la raie de l'hémoglobine réduite et la disparition de la raie de la méthémoglobine.

Examen du sang frais avec la platine chauffante à 25° : hématies d'apparence normale. Numération des globules : 2 480 000.

Application de 4 ventouses scarifiées sur la région lombaire. Les ventouses et leur contenu sont placés dans une chambre froide pour l'examen du sérum.

Des urines sont recueillies aseptiquement dans des tubes à essai, et ensemencées dans des bouillons qui, les jours suivants, ont été trouvés stériles. La médication chloroformée est commencée à midi : potion de 250 grammes, avec 6 grammes de chloroforme émulsionné, donnée par cuillerée à bouche, de 10 en 10 minutes. Le malade a eu plusieurs vomissements pendant la prise de la potion.

Les urines sont recueillies séparément par émissions : 9 h. 25 matin, 11 h. 15, 1 h. 50 soir, 2 h. 30, 3 h. 50. Tous ces échantillons d'urines présentent la même teinte malaga. Parallèlement, l'état du malade reste le même, toujours très grave. A 3 h. 45 soir, la température est à 39°,7. Deux lavements chloroformés à 1 gramme dans la soirée.

De 8 heures jusqu'à minuit, le malade reste calme. A ce moment, l'agitation se reproduisant, on lui fait une injection de morphine. Les urines commencent à se modifier, en perdant peu à peu leur teinte rouge à partir de 8 heures du soir. Heures des émissions d'urine : 10 h. 30, minuit, 3 h. 45 matin, 5 h. 35. Vomissements bilieux et crises diarrhéiques bilieuses pendant la nuit.

Examen au micropectroscopes des urines du 22 au 23 février matin.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Pas de raie de méthémoglobine. Pas de raie de l'urobiline. A mesure qu'on augmente l'épaisseur de l'urine la bande violette disparaît. Pour 18 millimètres d'épaisseur, toute la partie droite du spectre est éteinte. Dans un tube à essai contenant de l'urine, on ajoute doucement de l'eau, d'après le procédé indiqué par Hayem. On ne trouve pas la raie de l'urobiline dans la zone de diffusion.
Examen spectroscopique des urines de 5 h. 35 matin (23 février).	Spectre de l'oxyhémoglobine. Bande légère d'urobiline. Pour 18 millimètres d'épaisseur, la partie droite du spectre est presque complètement éteinte.

Le 23 février matin, l'état du malade s'est amélioré, et l'accès hémoglobinurique paraît toucher à sa fin. Les urines de 7 h. 30 ont une couleur vin de Grenache; celles de 10 h. 30 ne sont plus rouges, elles ont une teinte jaune sale.

Dans les urines émises ultérieurement, on ne trouve plus d'hémoglobine.

Le malade est moins agité. Disparition des secousses choréiformes. La céphalalgie a été calmée par des applications locales d'eau froide. La soif persiste ardente depuis le début de l'accès. La langue est humide, jaunâtre. Le malade souffre de douleurs très vives dans tout l'abdomen, prédominant à l'épigastre et dans les hypocondres. Douleur splénique spontanée. Les douleurs abdominales sont telles qu'on ne peut pratiquer la percussion la plus légère. Vomissements bilieux fréquents, avec efforts très pénibles. Un vomissement bilieux est jaune au moment du rejet. Filtré et traité par l'acide azotique nitreux, il présente une belle réaction verte. Diarrhée bilieuse. L'ictère est encore très prononcé.

Pouls régulier, un peu petit. Bruits du cœur normaux, sans souffles ni arythmie. 80 pulsations, 16 respirations. La température est à 36°,4.

Numération des globules : 1 891 000.

Examen à l'hématoscope d'Hénocque : 4,5 d'hémoglobine.

Examen spectroscopique d'un vomissement bilieux filtré, immédiatement après l'expulsion.	Pas de raie d'urobiline. Pour une épaisseur de 2 millimètres de liquide, la teinte violette du spectre persiste. Toute la partie droite du spectre est éteinte à partir d'une épaisseur de 4 millimètres. On dilue : avec une épaisseur de 12 millimètres le violet réapparaît; pas de raie d'urobiline.

Les urines du 22 et du 23, traitées par l'acide azotique nitreux, donnent un coagulum épais, au-dessous duquel on a un disque brun acajou, indice de la présence de pigments biliaires modifiés. Densité : 1 015 à 1 016.

Examen du sang des ventouses du 22 *février*. — Le caillot est bien séparé. Il est baigné par le sérum qui a une belle teinte jaune normale. Immédiatement au contact du caillot le sérum a une teinte rosée.

Examen spectroscopique du sérum prélevé avec une pipette.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Raie de la méthémoglobine qui ne se voit qu'avec une grande épaisseur de sérum. Toute la partie droite du spectre est éteinte. En diminuant progressivement l'épaisseur du sérum jusqu'au point où le violet réapparaît, on ne découvre pas la raie de l'urobiline. Dans la zone de diffusion d'un tube de sérum additionné d'eau suivant le procédé de Hayem, on ne voit pas la raie de l'urobiline.

23 *février* soir. — La céphalalgie est beaucoup moins vive et la soif moins ardente. Vomissements bilieux. En raison de l'intolérance gastrique, on donne deux grands lavements d'eau pour calmer la soif. Ces lavements ont été rejetés presque aussitôt. La température est à 36°. Les urines ne contiennent plus d'hémoglobine.

On fait un nouvel examen du sang frais avec la platine chauffante à 25°. Les globules apparaissent normaux. Disposition très prononcée à se mettre en piles. Les globules blancs ne sont pas pigmentés.

La nuit du 23 au 24 a été relativement bonne, malgré que le malade ait eu plusieurs vomissements bilieux très pénibles. Injection de quinine, 1 gramme.

Un mélange des urines des 21, 22 et 23 février a été soumis à une analyse chimique par M. le pharmacien-major Cordier, pour la recherche des oxalates. Le résultat a été à peu près négatif. Il a été trouvé $8^{mg},78$ d'oxalate de chaux pour $1^{lit},100$ d'urines. En laissant reposer l'urine un temps suffisant, on a constaté dans le dépôt quelques rares cristaux d'oxalate de chaux.

24 *février*. — 76 pulsations. 16 respirations. T. 36°. La respiration est calme et profonde. Le pouls est petit, régulier. L'état général est bon. Céphalalgie légère. Le malade se plaint toujours d'une douleur abdominale très vive. Il se tient couché sur le côté, les jambes fléchies, les mains croisées sur l'épigastre, comme s'il voulait défendre les régions douloureuses contre tout attouchement. La percussion de l'abdomen est impossible. Par la palpation on détermine une vive douleur au niveau et au-dessus de l'ombilic, et dans la région de la rate. La pression est mieux supportée dans la région hépatique. Le ventre n'est pas ballonné. La soif ardente a disparu. La langue est jaune. Les vomissements bilieux persistent. Intolérance gastrique pour toute ingestion. Diarrhée bilieuse. La teinte ictérique a disparu en grande partie. Les sclérotiques sont encore jaunes.

Douleur provoquée par la pression du rein gauche dans la région lombaire. L'examen spectroscopique des urines ne révèle ni hémoglobine, ni urobiline. Le spectre est redevenu normal. Traitées par l'acide azotique nitreux, les urines fournissent un disque d'acide urique. Au fond du tube, teinte acajou moins prononcée que dans les urines précédentes. Densité : 1 014 à 1 015.

Numération des globules : 1 250 000.

Application de deux ventouses scarifiées sur la région hépatique. Le lendemain, on trouve le sérum bien séparé, de teinte normale. Examiné au spectroscope, il ne présente pas de raie d'urobiline. La partie droite du spectre est presque complètement éteinte. Traité par l'acide azotique nitreux, il ne donne pas la réaction de Gmelin.

25 *février*. — T. 36°,3. 20 respirations. 76 pulsations. Plusieurs vomissements pendant la nuit dernière. Le ventre est moins douloureux et permet la percussion. Hauteur du foie sur la ligne mamelonnaire :

15 centimètres. La rate ne dépasse pas le rebord costal : 10 centimètres de matité suivant le grand axe. Les téguments ont repris leur teinte normale ; ils sont pâles. Les sclérotiques sont encore jaunes.

1300 grammes d'urine; 24 grammes d'urée par litre. Léger nuage d'albumine. Précipité abondant d'acide urique. Légère réaction hémaphéique. Au spectroscope, pas de raie d'urobiline.

Numération des globules : 1 829 000. 8 000 à 9 000 globules blancs. C'est le nombre moyen trouvé depuis le début de la maladie. Beaucoup de cellules éosinophiles. Richesse en hémoglobine :

26 *février*. — T. : 36°,4; 66 pulsations; 22 respirations ; 1 500 grammes d'urine. Les vomissements bilieux ont cessé. Il n'y a plus de diarrhée. Les douleurs abdominales ont disparu. Les sclérotiques sont légèrement jaunes.

27 *février*. — T. 37°,2; 62 pulsations; 20 respirations. Numération des globules : 1 953 000. Sclérotiques encore un peu jaunes. Pas de garde-robe depuis deux jours. 1 600 grammes d'urine. Léger nuage d'albumine. Disque épais d'acide urique.

29 *février*. — 2 700 grammes d'urine ; 9gr,5 d'urée par litre. Il n'y a pas d'albumine. Injections de 5 décigrammes de quinine, les 29 février, 1er et 2 mars.

2 *mars*. — 1 litre d'urine ; 7 grammes d'urée par litre.

3 et 4 *mars*. — 3lit,500 d'urine.

5 *mars*. — Le malade accuse depuis la veille des douleurs très vives à l'épigastre. Ces douleurs spontanées ne s'irradient pas du côté de la rate, ni du foie. Aucun trouble gastro-intestinal. Vers 4 heures du soir, les douleurs, de forme térébrante, atteignent une grande acuité, au point que le malade, pour rejoindre son lit, marchait comme plié en deux.

6 *mars*. — La douleur épigastrique persiste vive. Le malade indique un point fixe à l'épigastre. Sur cette douleur permanente se greffent des paroxysmes douloureux. Les caractères particuliers de cette douleur, sa fixité et sa topographie épigastrique, sans relation apparente avec l'état stomacal, laissent penser qu'il s'agit d'un état névralgique du plexus solaire.

Les reins sont douloureux spontanément et à la pression. Les urines sont abondantes (3 litres). Pollakiurie. Le malade se lève huit à dix fois la nuit pour uriner. Pas d'albumine dans les urines.

Hauteur du foie : 17 centimètres sur la ligne mamelonnaire et 11 centimètres et demi sur la ligne sternale. La rate ne dépasse pas les fausses côtes ; elle mesure 12 centimètres sur 10. Pas de teinte ictérique. Langue saburrale. État nauséeux.

Excitation nerveuse. Le malade est agité. Quelques secousses dans la face et dans les épaules.

Tous ces symptômes font craindre l'apparition d'un accès fébrile. Injection de quinine 1 gramme. La température oscille autour de 37°.

7 *mars*. — Même état de la douleur épigastrique. Le malade affirme n'avoir jamais eu de douleurs analogues pendant son séjour à Madagascar. Leur apparition daterait de l'accès hémoglobinurique. Le foie, la rate et les reins sont douloureux à la pression.

Même excitabilité nerveuse générale.

8 *mars*. — Disparition des phénomènes douloureux spontanés. Par la pression, on éveille encore de la douleur au creux épigastrique. Les deux phréniques sont douloureux, surtout le droit.

9 *mars*. — 3^{lit},700 d'urine.

10 *mars*. — Numération des globules : 2 914 000 à 2 945 000.

12 *mars*. — 4^{lit},200 d'urine. Pas d'albumine. Pas de cylindres urinaires. 7 grammes d'urée par litre.

14 *mars*. — Accès fébrile. La température monte à 40°,1. Début par frisson peu intense, avec sensation de froid localisée dans les extrémités inférieures, et par céphalalgie. 2^{lit},200 d'urine. Les premières urines émises après le frisson ne contiennent ni hémoglobine, ni urobiline. Pas d'albuminurie. Aucune douleur épigastrique. Injection de quinine 8 décigrammes.

18 *mars*. — Nouvel accès fébrile sans frisson. T. 39°. Aucune douleur à l'épigastre et dans les hypocondres. Par la pression, on obtient de la douleur rénale, mais très atténuée.

Urines : 3 litres et demi. Urée, 8 grammes par litre. Pas d'albumine.

19 *mars*. — A 7 heures et demie du matin, la température est à 38°,3. Le malade se plaint de céphalalgie. A 8 heures, frisson violent, généralisé, avec claquements de dents, ayant duré une heure. A 9 heures du matin, la température est 41°,2 ; le soir, 8 heures, elle est à 40°,8. Pas de douleurs épigastriques, pas de douleurs au niveau du foie et de la rate. Le foie mesure 16 centimètres sur la ligne mammaire, et la rate très augmentée de volume mesure 19 centimètres et demi sur 12. 3 litres d'urine. Les urines ne contiennent pas d'albumine. Légère réaction hémaphéique. Elles ne présentent rien d'anormal au spectroscope. Ictère léger. Un vomissement bilieux. Injection de quinine, 8 décigrammes.

20 *mars*. — T. 37°,8 le matin ; 37° le soir. État général bon. Numération des globules : 2 294 000. 1^{lit},700 d'urine.

25 *mars*. — T. 37°, 2^{lit},500 d'urine.

A 5 heures du soir, frisson peu intense, ayant duré une demi-heure. Pas de céphalalgie. Accès court. T. 39°,2. Pas de douleurs épigastriques.

26 *mars*. — T. 36°,3 le matin. 3 litres d'urine. Pas d'albumine.

27 *mars*. — A 10 heures du matin, le malade a un frisson violent, généralisé, qui dure plus d'une heure. La température atteint 40°,4 à 11 heures. Céphalalgie peu intense. Pas de douleurs abdominales. Les urines de midi recueillies après le frisson donnent la réaction hémaphéique. Au spectroscope, pas d'hémoglobine, ni d'urobiline. L'urine émise à 1 heure et demie donne la réaction hémaphéique moins nette. Pas d'albumine ; 1 gramme de quinine par la bouche.

28 *mars.* — A 1 heure du soir, le malade est pris d'un grand frisson violent qui dure jusqu'à 2 heures. Les urines recueillies à ce moment sont claires, ne contiennent pas d'hémoglobine. Vomissements alimentaire après le frisson. Agitation nerveuse très prononcée. Secousses

Examen des urines (DEUXIÈME ACCÈS HÉMOGLOBINURIQUE)

HEURES des ÉMISSIONS	COLORATION des URINES	EXAMEN AU SPECTROSCOPE
28 Mars. 2 h. soir.	Teinte normale.	Pas d'hémoglobine. Raie diffuse d'urobiline avec 5 millimètres d'épaisseur d'urine.
3 h. 30	Urines rouge clair. Dépôt léger.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Raie nette d'urobiline. Pas de méthémoglobine.
4 h.	Urines rouge brun. Dépôt léger.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Raie d'urobiline.
4 h. 45	Id.	Spectre de l'oxyhémoglobine. Belle raie d'urobiline.
5 h. 30	Même coloration. Dépôt abondant.	Id.
7 h. 5	Même coloration. Dépôt très abondant.	Raie de l'urobiline plus nette Spectre de l'oxyhémoglobine est beaucoup moins net.
9 h.	Urines très troubles. Elles ne sont plus rouges. Dépôt augmente d'abondance.	Pas d'hémoglobine. Raie légère d'urobiline.
Minuit	Dépôt encore abondant, mais moins opaque.	Id.
29 Mars. 6 h. matin	Il n'y a plus de dépôt.	Id.
10 h. matin 3 h. 30 soir	Urines claires.	Raie légère d'urobiline.

musculaires surtout dans la face. Céphalalgie intense. Douleur épigastrique très vive. Le foie est douloureux à la pression. La rate ne dépasse pas les fausses côtes; elle n'est pas douloureuse. Par la pression, on éveille de la douleur rénale. Le malade raconte que le matin il est resté assis sur son lit, ayant une fenêtre ouverte derrière lui, et qu'il a pris froid.

A 2 h. 30, T. 40°,8. 30 respirations. 116 pulsations. Pouls dépressible.

La soif est intense. Sub-ictère. Les urines de 3 h. 30 et de 4 heures sont teintées en rouge brun. Dans celle de 3 h. 30, précipité abondant d'albumine; disque d'acide urique; pas de réaction de Gmelin. Dans les sédiments urinaires, on trouve quelques rares hématies, des cylindres granuleux et des amas granuleux jaunâtres provenant de la destruction globulaire.

A 5 heures, examen du sang frais. Les globules ne paraissent pas altérés; ils ont leur coloration normale et se disposent en piles.

Application de 4 ventouses scarifiées sur les reins, dont 2 contiennent environ 10 grammes d'une solution de sulfate de soude à 6 p. 100, liquide conservateur. Ces ventouses sont mises de côté pour l'examen du sérum.

L'ictère devient plus intense.

5 *h.* 45. — Injection sous-cutanée de 1 milligramme d'ergotinine dans la région lombaire.

7 *h.* 5. — Même teinte rouge foncé des urines.

9 *heures*. — Les urines sont beaucoup moins rouges. T. 40°,5. Le malade est plus calme. Les secousses musculaires deviennent plus rares. La douleur épigastrique reste cependant vive. Le mieux général persiste tout le reste de la nuit. Les émissions urinaires s'espacent. Pas de vomissements. 3 selles bilieuses pendant la nuit.

29 *matin*. — T. 37°,3. 96 pulsations, 18 respirations. Le malade est encore un peu excité. Quelques secousses dans la face.

Les urines ont repris leur coloration normale. Douleur épigastrique vive, mais seulement à la pression. La rate et le foie sont également douloureux à la pression. Phréniques droit et gauche douloureux. Matité du foie : 18 centimètres sur la ligne mammaire. Matité de la rate : 16 centimètres sur 10; elle dépasse le rebord costal de 2 travers de doigt.

Sulfate de quinine 1 gramme par la bouche.

Examen du sang des ventouses scarifiées. — Le 29 matin, le caillot est rétracté et entouré d'une couche abondante de sérum de teinte jaune citrin.

Examen du sérum au spectroscope.	2 raies légères d'oxyhémoglobine. Pas de raie de méthémoglobine, avec une couche épaisse de sérum. Pas d'urobiline. La partie droite du spectre est effacée.

Du sérum prélevé avec une pipette est versé dans un tube à essai et traité par l'acide azotique nitreux. Coagulum en masse, présentant des teintes irrégulièrement verdâtres. La teinte verdâtre persiste peu longtemps.

Du sérum recueilli dans une ventouse, qui avait reçu au préalable une petite quantité de solution de sulfate de soude, est soumis à la centrifugation. Examiné au spectroscope, il donne les mêmes réactions que

ci-dessus. En faisant varier l'épaisseur du sérum et en le diluant avec de l'eau, on ne découvre pas la raie de l'urobiline, Par l'acide azotique nitreux, réaction nette de Gmelin, mais qui s'efface assez rapidement,

On provoque la redissolution du caillot en agitant une ventouse.

29 *mars*, 3 *heures soir*. — Muqueuses pâles, jaunâtres. Ictère prononcé. Douleur épigastrique persiste. Douleur rénale par la pression. Dans les urines de 3 h. 30, il y a beaucoup d'albumine, pas de réaction hémaphéique.

A 4 *heures du soir*, nouvel accès de fièvre. Frisson intense n'ayant duré qu'un quart d'heure. Le malade est très agité. Vomissements alimentaires. Les urines sont rouges.

4 *h*. 30. — Injection de morphine qui calme l'agitation.

5 *h*. — T. 40°,2. Le malade repose une grande partie de la nuit.

Examen des urines (TROISIÈME ACCÈS HÉMOGLOBINURIQUE)

HEURES des ÉMISSIONS	COLORATION des URINES ET DÉPOT	EXAMEN AU SPECTROSCOPE
29 Mars. 4 h. soir	Urines rosées. Pas de dépôt.	Belle raie d'urobiline. Spectre de l'oxyhémoglobine très léger. Pas de méthémoglobine.
6 h.	Urines rouges. Pas de dépôt.	Spectre de l'oxyhémoglobine. La partie droite du spectre est effacée.
11 h.	Coloration normale. Dépôt léger.	Pas d'hémoglobine. Pas d'urobiline.
3 h.	Id.	Id.
5 h. 30	Id.	Id.

Ces urines contiennent de l'albumine.

30 *mars*. — T. matin : 36°,8. Ictère persiste assez intense. Pas de vomissement. Selles bilieuses. Douleur épigastrique.

31 *mars*. — Diminution de la teinte ictérique. Les sclérotiques ne sont presque plus jaunes. La douleur épigastrique s'atténue. Les urines sont claires; elles contiennent une petite quantité d'albumine.

Numération des globules : 1 091 200.

2 *avril*. — L'ictère a disparu. Il n'y a plus d'albumine dans les urines, 5 selles bilieuses dans les 24 heures. Pas de douleur abdominale.

Numération des globules : 1 860 000.

Depuis lors, l'état de F... va en s'améliorant. On n'observe plus de phénomènes douloureux du côté des organes abdominaux. La quantité moyenne des urines par jour est de 1^{l},500.

20 *avril.* — Numération des globules : 2 263 000 à 2 294 000.

9 *mai.* — Accès de fièvre précédé d'un frisson qui a duré une heure, mais peu intense. La température s'est élevée à 40°,2. Sub-ictère qui persiste les 2 jours suivants.

Le 18 *mai*, F... quitte l'hôpital. Son état général est bon. Il pèse 64 kilos.

Je ne ferai pas la description symptomatique de la fièvre bilieuse hémoglobinurique, qui a été souvent tracée et que l'on trouve dans les travaux de Pellarin, de Barthélémy-Benoît, de Kelsch et Kiener, de Corre, pour ne citer que les plus remarquables.

Reprenant seulement les symptômes principaux présentés par mes deux malades et les éclairant par les différentes recherches que j'ai pu poursuivre, je les étudierai au seul point de vue pathogénique.

Deux symptômes primordiaux, les urines noires et l'ictère, constituent la caractéristique clinique de cette forme exceptionnelle de l'intoxication paludéenne et lui ont valu la dénomination généralement acceptée de fièvre bilieuse hémoglobinurique. En réalité, ces deux symptômes mériteraient d'être disjoints ; ils traduisent des effets différents de l'intoxication palustre, qui, pour être fréquemment associés, ne coexistent pas nécessairement. Ainsi les deux derniers accès de L..., il est vrai très légers, n'étaient pas accompagnés d'ictère. Les symptômes urinaires seuls appartiennent en propre à l'hémoglobinurie paludéenne.

L'accès hémoglobinurique est marqué par des douleurs lombaires spontanées ou seulement provoquées par la pression, parfois très vives, par de la pollakiurie et de la polyurie. La simple filtration d'une urine hémoglobinique expliquerait mal ces symptômes d'une congestion rénale intense. C'est souvent au moment du frisson que survient la douleur lombaire, suivie d'un besoin pressant d'uriner ; et les urines émises sont rouges. Si, dans les formes très graves, l'urine est diminuée de quantité jusqu'à l'anurie, cette suppression fonctionnelle tient à l'obstruction des tubes rénaux par le sang extravasé.

La coloration des urines varie de la teinte rosée à la teinte

brune, vin de Malaga. Si on les recueille séparément, par émissions, comme nous l'avons fait, on constate que les premières urines sont rouge clair, franchement sanglantes. Elles se foncent rapidement, prennent une couleur brune plus ou moins sombre, comparable à celle du vin de Porto ou d'une infusion forte de café torréfié (Kelsch et Kiener), qu'elles conservent pendant toute la période d'état de l'accès, période dont la durée est très variable. A ce moment, leur coloration est analogue à celle de certaines urines ictériques, dont, à première vue, il serait difficile de les distinguer. Lorsque l'accès est à son déclin, la coloration se modifie : les urines s'éclaircissent progressivement, tout en conservant une teinte brune et, en 4 ou 5 heures, chez nos malades elles reprennent leur coloration normale, sans passer par la nuance rutilante de la première émission.

Nous avons soumis ces urines à l'analyse spectrale isolément, par émissions, en nous servant du spectroscope à main de Reichert et du micro-spectroscope de Nachet, qui nous a permis d'introduire dans le spectre de comparaison une solution d'urobiline, due à l'obligeance de M. Linossier, ou, suivant le cas, du sang modifié par des agents soit réducteurs, soit oxydants, de façon à donner plus de certitude à nos recherches. Les urines des accès hémoglobinuriques contenaient toujours le spectre de l'oxyhémoglobine et une fois le spectre de la méthémoglobine. On y trouve généralement la raie de l'urobiline. Ces observations sont trop peu nombreuses pour permettre de tirer des conclusions de la présence ou de l'absence, passagère ou non, des substances pigmentaires, de la méthémoglobine, de l'urobiline. Hayem a démontré que les recherches négatives ne prouvent pas qu'une certaine quantité de méthémoglobine n'existe pas dans l'urine ou dans le sang. Il faut des doses assez fortes de méthémoglobine pour faire naître son spectre. Ainsi, il a pu mélanger à du sang une proportion de méthémoglobine équivalente au dixième de sa quantité d'hémoglobine sans faire apparaître la bande caractéristique dans le rouge. De nos recherches, je ne ferai ressortir que le seul fait bien connu de l'existence constante de l'oxyhémoglobine. Je ferai aussi remar-

quer la rapidité avec laquelle apparaît l'urobiline dans les urines, où on la trouve avec une grande netteté dès le début de l'accès, sauf chez L..., ce qui peut tenir, dans ce cas, à ce que toute la partie droite du spectre, y compris la zone de l'urobiline, était éteinte sous l'influence de pigments anormaux.

L'urobiline des urines peut avoir pour origine le pigment sanguin ou le pigment biliaire.

D'après Hayem, l'urobiline est le pigment du foie malade ; sa présence dans les urines est la marque exclusive de l'insuffisance hépatique. La transformation de l'hémoglobine en urobiline s'opère d'après la filiation suivante : cellule hépatique malade, évolution défectueuse du pigment sanguin qui dans le foie devient urobiline, résorption de l'urobiline hépatique, urobilinhémie et urobilinurie. La théorie hépatique de l'urobilinurie est généralement acceptée. D'autres auteurs ont admis que l'urobiline peut naître dans le sang ou dans les tissus, directement aux dépens soit de l'hémoglobine, soit du pigment biliaire. Cette transformation serait un moyen de défense de l'organisme pour se débarrasser des pigments qui l'encombrent, l'urobiline étant une substance très diffusible, qui s'échappe facilement par l'émonctoire rénal.

L'urobilinurie chez nos malades ne paraît pas pouvoir s'expliquer par la théorie hépatique, mais d'une façon très vraisemblable par l'origine hématique directe. En faveur de cette dernière opinion, on peut invoquer plusieurs raisons : la rapidité d'apparition de l'urobilinurie ; l'hyperactivité hépatique prouvée par l'état d'hypercholie, alors que l'urobilinurie est considérée comme la manifestation d'un foie fonctionnellement torpide ; la durée très passagère de l'urobilinurie incompatible avec une cellule hépatique malade : et surtout l'absence d'urobiline dans la bile. Nous avons examiné au spectroscope la bile provenant d'un vomissement : elle contenait de la bilirubine et pas d'urobiline. Il faudrait donc chercher ailleurs que dans le foie la cause de la production de l'urobiline trouvée dans les urines. Nous admettrons que l'hémoglobine mise en liberté dans la circulation par le

fait de la destruction globulaire de l'accès paludéen, est transformée directement en urobiline, qui passe dans les urines.

Bérenger-Féraud attribuait la coloration des urines hémoglobinuriques à la présence de la bile. Il niait la présence du sang, parce qu'il ne trouvait pas d'hématies dans les sédiments. Cependant il avait constaté que les urines sont quelquefois rutilantes à l'émission, et ont l'aspect sanguinolent, absolument comme si elles étaient composées de sang pur. Cette opinion exclusive n'a plus de défenseurs aujourd'hui. Si la recherche microscopique des hématies est négative, nous savons que cela ne prouve pas contre la présence de la matière colorante du sang facilement décelée par le spectroscope.

Mais il pourrait y avoir à la fois présence de sang et de bile dans l'urine. L'analyse spectrale ne peut malheureusement pas nous renseigner à ce sujet : il n'y a pas de bande d'absorption caractéristique des pigments biliaires normaux ; ils éteignent simplement la partie droite du spectre, comme le font tous les liquides jaunes, cette absorption étant d'autant plus marquée que la coloration est plus intense.

La recherche chimique de la matière biliaire présente certaines difficultés. La coloration intense des urines, l'abondance de l'albumine, qui est précipitée en un dépôt brunâtre, masque la réaction de Gmelin. Les recherches que nous avons pu faire ont été très insuffisantes et à peu près négatives. Seulement, au 1er accès de F..., le résidu de l'urine traité par le chloroforme a donné avec l'acide nitrique nitreux une réaction verdâtre très légère et très fugace, qui, en tout cas, ne pouvait être l'indice que d'une bien minime quantité de matière colorante biliaire. Cette dernière recherche a été faite sur des urines qui venaient d'être émises.

Bérenger-Féraud et d'autres médecins ont trouvé des pigments biliaires dans les urines hémoglobinuriques. Kelsch et Kiener [1] rapportent l'observation d'un explorateur atteint

1. *Traité des maladies des pays chauds*, p. 519.

de fièvre bilieuse hémoglobinurique, dont les urines donnaient manifestement la réaction de Gmelin et la réaction hémaphéique. « La réaction des pigments biliaires, dit Corre, ne manque pas toujours, mais elle n'est obtenue que dans un petit nombre de cas. Lorsqu'elle existe, les urines donnent par l'acide azotique un précipité albumineux très abondant, en même temps qu'elles prennent une teinte verdâtre mal définie. » Louvet [1], pharmacien principal de la marine, qui a fait de savantes recherches sur cette question, n'a jamais trouvé la moindre trace de matières colorantes biliaires dans l'urine. Calmette a également étudié très attentivement à ce point de vue les urines hémoglobinuriques et ses recherches ont été négatives. La présence de la bile dans les urines serait donc plutôt exceptionnelle.

La coloration brune des urines est d'origine complexe ; elle est due au mélange des pigments sanguin et biliaire, ou de leurs dérivés divers, hémoglobine, méthémoglobine, bilirubine, urobiline, etc. Une précision plus grande dans cette détermination, outre qu'elle est impossible avec nos connaissances actuelles, est sans doute oiseuse, si on admet l'existence d'une hémorrhagie rénale à l'origine du processus. Les modifications de couleur en rapport avec des altérations du pigment sanguin, se produisant dans les voies urinaires, ne peuvent être que d'intérêt secondaire.

D'après Hayem, l'hémoglobinurie essentielle se différencie de la forme symptomatique par un fait important. Dans la forme symptomatique, l'albumine persiste, dans les urines, après la disparition de l'hémoglobine, tandis que, dans la forme essentielle, l'albumine disparaît en même temps que les dernières traces de l'hémoglobine. Cette distinction ne s'applique pas à l'hémoglobinurie paludéenne : L... n'avait plus d'albuminurie 2 jours après l'accès et l'albumine disparaît complètement des urines de F... dans les 4 jours qui suivent l'accès. Pour l'hémoglobinurie paludéenne, forme indiscutablement symptomatique, il y a donc analogie complète à ce point de vue avec la variété essentielle : si les ma-

1. Louvet, *Arch. de méd. navale*, 1876.

lades n'avaient pas de néphrite antérieurement, l'albuminurie cesse avec l'hémorrhagie rénale.

Van Rossen a émis l'hypothèse que les globules rouges sont détruits dans les urines trop riches en oxalates. L'hémoglobinurie serait une hémorrhagie rénale avec dissolution secondaire des hématies. Cette théorie n'a pas tenu contre le contrôle expérimental. On lui a objecté les faits suivants : 1° si on ajoute du sang à de l'urine de l'accès, les globules rouges ne sont pas détruits ; 2° si, à une urine hématurique, on ajoute une quantité d'oxalates équivalente à celle qui se trouverait dans les urines des hémoglobinuriques, les globules rouges de l'urine hématurique ne se dissolvent qu'en petite quantité et très lentement. Les urines de l'accès de F... ont été examinées au point de vue de la teneur en oxalates; elles n'en contenaient qu'une quantité très minime.

Hayem définit l'hémoglobinurie : « l'excrétion par les urines d'une certaine quantité d'hémoglobine dissoute ». Dans les urines de nos malades, l'hémoglobine ne paraissait pas être à l'état de dissolution. Pour chacun des trois accès observés, l'urine a été soumise à la dialyse et le résultat, contrôlé par l'examen spectroscopique, a toujours été complètement négatif. Il ne s'agissait donc pas d'une hémoglobine jouissant, comme on le dit quelquefois, d'un grand pouvoir de diffusion qui lui permettrait d'imprégner les tissus et de filtrer à travers l'épithélium rénal. On sait qu'à l'état physiologique l'hémoglobine est dans le globule rouge sous forme particulière qui ne lui permet pas de dialyser dans le plasma. L'hémoglobine des urines hémoglobinuriques a conservé la même propriété, elle n'est pas dialysable; elle ne se trouve vraisemblablement pas libre dans l'urine, mais en suspension, contenue dans la poussière globulaire, qui résulte de l'émiettement des hématies.

L'examen microscopique des sédiments urinaires présente un grand intérêt. C'est sur lui qu'on base le diagnostic d'hémoglobinurie, lorsque l'absence de globules rouges a été constatée. Pour chaque accès, j'ai examiné le sédiment des urines fraîchement émises. Toujours j'ai trouvé des hématies, très rares il est vrai. Ainsi on peut être obligé d'exa-

miner attentivement plusieurs préparations avant d'en trouver. Les globules rouges sont très petits, résultant sans doute de fragmentations. Il n'est donc pas surprenant que les auteurs signalent généralement l'absence complète d'hématies. On y trouve aussi de nombreux cylindres granuleux jaunâtres et des amas considérables de même substance. Ces amas granuleux, colorés par l'hémoglobine, ont la teinte des hématies ; ils proviennent de la destruction des globules rouges, qui s'est effectuée dans l'appareil urinaire.

Yersin (*Archives de médecine navale*, 1895) relate qu'il a observé deux cas de fièvre bilieuse hématurique, dans lesquels il a découvert un très petit bacille qui se trouvait en masses compactes dans les cellules glomérulaires du rein. Ce bacille ensemencé sur gélose donne facilement des cultures de cocco-bacilles, qui poussent, en formant des colonies blanchâtres, irisées à la lumière réfléchie. Inoculé aux animaux, il est pathogène pour le lapin et la souris. Les lésions qu'on observe à l'autopsie des animaux sont celles d'une septicémie aiguë avec décoloration du foie et généralisation du microbe dans le sang et les organes. Au moment où Yersin écrivait, ce bacille était encore soumis à l'étude ; il semble le considérer comme pouvant être le microbe pathogène de la bilieuse hématurique, qui pour lui est une maladie spéciale, n'ayant rien de commun avec le paludisme. Ce serait aussi l'opinion de Treille. Beaucoup de médecins de la marine tendent actuellement à admettre que la fièvre bilieuse hémoglobinurique n'est pas une manifestation du paludisme, mais est plutôt le résultat d'une infection spécifique, « sévissant dans les localités palustres aussi bien que dans les points où le paludisme est inconnu, frappant de préférence les sujets tarés, fatigués, mais médiocrement impaludés » (Maclaud, *Arch. de médecine navale*, 1895).

La même question a été posée pour l'hémoglobinurie paroxystique essentielle. Les recherches ont été négatives. On a cherché et on a cru trouver des preuves dans la pathologie comparée. Il a été décrit des épizooties sur les grands animaux, où on observe l'hémoglobinurie. Babes a étudié l'hémoglobinurie du bœuf, maladie qui règne dans certaines

contrées marécageuses de Roumanie, dont l'agent pathogène serait un hématozoaire. Il a pu reproduire expérimentalement la maladie. Babes a observé également une épizootie du même genre sur les moutons. Dans la fièvre du Texas, autre épizootie qui sévit sur les animaux d'espèce bovine et qui a son hématozoaire, il y a aussi hémoglobinurie. Ces faits me paraissent bien au contraire écarter l'idée de spécificité. On rencontre l'hémoglobinurie dans les maladies infectieuses les plus diverses, chez l'homme dans la fièvre typhoïde, la scarlatine, la diphtérie, la variole hémorrhagique, l'ictère grave, les maladies septiques. Le cobaye rendu charbonneux est hémoglobinurique. Quelles raisons obligent à admettre un infectieux nouveau, spécifique de l'hémoglobinurie paludéenne? Le paludisme, au même titre que toutes les maladies infectieuses que je viens de citer, peut provoquer l'hémoglobinurie, en congestionnant les reins, en déterminant dans ces organes des raptus hémorrhagiques. L'opinion de spécificité est difficilement conciliable avec le fait de mes malades paludéens, n'ayant pas eu la fièvre hématurique à Madagascar, et qui, plusieurs mois après leur rentrée en France, ont des accès hémoglobinuriques. Une aussi longue latence est un attribut exceptionnel dans l'infection.

Les urines de L... et de F... ont éte recueillies aseptiquement pendant l'accès hémoglobinurique et ensemencées. Les cultures sont restées stériles. On ne peut concevoir une affection bactérienne des reins, avec effractions sanguines considérables, qui ne livre pas ses bacilles.

L'hémoglobinurie se produit dès le début de l'accès fébrile. Pendant le frisson, le malade est pris de douleur lombaire, d'envie impérieuse d'uriner et il urine rouge. Parfois même, l'hémoglobinurie précède le frisson. Il en a été ainsi chez L..., qui fut averti de ses deux premiers accès par l'apparition d'urines sanglantes; le frisson ne survint qu'après. Le fait que l'hémoglobinurie se produit tout à fait au début de l'accès, pendant le frisson, et même avant, n'est pas favorable à l'hypothèse de l'hémoglobinhémie. La destrnction globulaire à ce moment ne peut être que relativement minime. La filtration de l'hémoglobine dans le rein devrait, il semble,

se produire à l'acmé de l'accès fébrile, lorsque l'hémoglobinhémie a atteint un taux suffisant, si tant est que l'hémoglobine, substance non dialysable, puisse filtrer avec les urines. L'apparition précoce de l'hématurie s'explique facilement par des perturbations vaso-motrices engendrant la congestion rénale. Les troubles vaso-moteurs sont à la base même de l'accès fébrile et se produisent avant le frisson. Le frisson en effet n'est pas la première manifestation de l'accès. Au moment où le frisson survient, déjà il y a hyperthermie et les organes viscéraux sont le siège de congestions. C'est ainsi que récemment M. Catrin a rapporté à la Société médicale des hôpitaux (17 janvier 1896) l'observation d'un paludéen chez qui l'augmentation du volume de la rate lui avait permis de prédire l'apparition de l'accès fébrile. La cyanose sous-unguéale, qui peut précéder le frisson, est un phénomène du même genre, une manifestation des troubles vasomoteurs.

On connaît l'action incontestée du refroidissement sur l'hémoglobinurie essentielle. C'est à volonté que l'on provoque le retour des accès, en exposant le malade au froid. « Au moment où éclatent sous l'influence du froid les violentes perturbations vaso-motrices, qui se traduisent par le rétrécissement des artères périphériques, le sang se porte en abondance dans les organes internes et notamment dans le parenchyme rénal. » (Hayem.) L'accès hémoglobinurique survient au bout d'un temps variable après le refroidissement. en général quelques heures après. C'est souvent aussi à l'occasion d'un refroidissement que les paludéens hémoglobinuriques prennent leurs accès. Le malade de Chauffard, ancien paludéen, a sa première atteinte d'hémoglobinurie dix jours après sa rentrée en France, à l'occasion d'un refroidissement. Depuis lors, il a des accès hémoglobinuriques assez fréquents et quand il s'est refroidi. Ce malade a remarqué que ce qui lui donne ses accès, c'est moins l'action directe du froid que le fait du refroidissement. Quelques heures après l'exposition au froid, un grand frisson éclate, avec claquements de dents, douleurs lombaires, fièvre, sub-ictère, et les urines deviennent couleur malaga. Il en a été ainsi pour F... qui avait été

exposé au froid quelques heures avant l'accès hémoglobinurique.

Le frisson de l'accès de fièvre bilieuse hémoglobinurique est violent, plus fort, plus prolongé que celui qui marque le début de la fièvre bilieuse. L'intensité du frisson pourrait même, jusqu'à un certain point, faire prévoir l'intensité de l'hématurie. Les deux derniers accès hémoglobinuriques de L..., qui ont été légers, avaient été précédés d'un frisson peu violent. Le frisson est l'effet du refroidissement périphérique et celui-ci est en raison directe de la congestion des organes profonds par suite d'un balancement circulatoire. Cette congestion profonde, qui dans la fièvre paludéenne paraît être le phénomène vaso-moteur primitif, précède le frisson d'une façon manifeste, et est la cause déterminante de l'hémorrhagie rénale. Il n'est donc pas étonnant que le coup de froid, qui refoule le sang dans la profondeur ait une action sur le retour des accès et que le frisson paludéen des accès hémoglobinuriques soit en général intense et mesure au début la gravité de l'hématurie.

L'état bilieux, se caractérisant par de l'ictère, des vomissements bilieux, de la diarrhée bilieuse, est considéré comme un autre syndrome cardinal de la fièvre hémoglobinurique, imprimant à l'affection une expression symptomatique particulière. En réalité, avons-nous dit, il s'agit seulement d'un phénomène connexe, de l'état bilieux propre à la fièvre bilieuse paludéenne. L'ictère n'est pas un symptôme de l'hémoglobinurie. Il y a des hémoglobinuries paludéennes sans ictère. Mais il est vrai que, dans la très grande majorité des cas, l'hémoglobinurie et l'ictère sont associés. Chez nos malades, l'ictère est apparu peu de temps après le début de l'accès, a atteint rapidement son intensité maxima et a disparu aussi avec une grande rapidité. Ils n'avaient plus d'ictère trois à quatre jours après la crise hématurique.

La nature de cet ictère est très discutée. Est-ce un ictère hématique ou biliaire?

Le poison palustre est un agent essentiellement destructeur de globules rouges (Kelsch). La plus grande partie de

l'hémoglobine mise en liberté est reprise par le foie qui en fait du pigment biliaire. Le reste circule dissous dans le sérum, ou forme des pigments fixes (pigments noir et ocre), qui s'accumulent dans la circulation ou se fixent dans les organes (Kelsch et Kiener). Un état d'hémoglobinhémie latente se trouve donc constitué contre lequel lutte le foie, dont le fonctionnement est suractivé. L'hypersécrétion biliaire se traduit par des décharges intestinales avec vomissements et diarrhée, qui se manifestent peu de temps après le début de l'accès fébrile. Il y a stase biliaire intrahépatique, comme dans tout cas de polycholie. Une partie de cette bile abondante, épaisse, peu fluide est résorbée et passe dans la circulation. C'est l'ictère biliaire, que l'on trouve dans la fièvre hémoglobinurique.

Pour d'autres auteurs, l'ictère ne peut pas être attribué aux pigments biliaires infiltrés dans la trame des tissus. Calmette [1], partisan de cette opinion dans un travail récent, base son affirmation sur le raisonnement suivant. Il n'a jamais pu déceler la moindre trace de pigments biliaires dans l'urine : donc le sang n'en contient pas. Si en effet il en existait dans le sang, le rein congestionné, qui laisse passer l'hémoglobine dissoute, tolérerait aussi le passage de la bile. S'il n'y en a pas dans le sang, il n'y en a pas non plus dans la trame des tissus. Et Calmette considère que l'interprétation par l'ictère hémo-hépatogène ne peut tenir contre cet argument. Il est vrai que l'argumentation de Calmette ne repose que sur des hypothèses, acceptant par exemple comme un fait démontré la filtration de l'hémoglobine au niveau du rein. La recherche chimique du pigment biliaire dans le sérum eût été une preuve autrement convaincante. Au surplus, on sait qu'on peut avoir la matière colorante biliaire présente dans le sang, sans en avoir dans l'urine. On n'explique pas autrement l'ictère hémaphéique. Ce n'est qu'au-dessus d'un certain taux de pigment biliaire dans le sérum que ce pigment s'échappe par les reins. Calmette se rallie à l'hypothèse de l'ictère hématique.

1. Albert Calmette, Hémoglobinurie d'origine paludéenne (*Arch. méd. navale*), 1889.

Pour les partisans de l'ictère hématique, le foie est impuissant à transformer en matière colorante biliaire toute l'hémoglobine mise en liberté par la destruction globulaire paludéenne. Une partie de cette hémoglobine diffuse dans les tissus, y subit des modifications chromogènes diverses, non caractérisées, colore les tissus en jaune. Telle est la conception de l'ictère hématique. Une partie de l'hémoglobine répandue dans le plasma passerait par les urines.

La théorie de l'ictère hématique a été l'objet de très longues discussions, d'expérimentations nombreuses, que je ne puis rapporter ici et que l'on trouve exposées dans tous les écrits traitant de la pathogénie de l'ictère. Actuellement, il paraît de notion bien assise que cette hypothèse doit être abandonnée, que tout ictère est biliaire.

En faveur de l'origine hématique de l'ictère chez nos malades, on pourrait faire valoir les raisons suivantes : son apparition rapide, sa prompte disparition, et l'absence de pigments biliaires dans les urines. Mais ces raisons ne valent sans doute qu'en apparence. La rapidité d'apparition de l'ictère ne dépasse pas ce que peut donner la résorption intra-hépatique. Dans l'expérience ancienne de Saunders, la ligature du cholédoque chez le chien, on trouve le pigment biliaire dans le sang deux heures après l'opération. L'ictère peut donc être très précoce, d'autant que le début de l'accès paludéen, c'est-à-dire de la destruction globulaire, nous échappe, le frisson, premier symptôme apparent, ne marquant pas le début de l'accès. Sa disparition rapide n'est pas davantage inconciliable avec l'hypothèse de l'ictère biliaire, les voies hépatiques étant libres et le foie continuant avec énergie son rôle éliminateur, longtemps après la disparition de la fièvre. Ainsi L... et F... ont de la diarrhée et des vomissements bilieux plusieurs jours encore après l'accès. Les tissus rejettent incessamment dans la circulation les pigments qui les encombrent, et l'hyperactivité du foie, qui se manifeste par ses abondantes décharges intestinales, permet la disparition rapide de l'ictère. L'absence de pigment biliaire dans l'urine n'est pas faite non plus pour nous surprendre. Avec un ictère d'intensité moyenne, comme celui que nous

avons observé chez nos malades, et d'aussi courte durée, le pigment biliaire, qui est très faiblement diffusible, peut ne pas s'échapper par les reins. Dans les urines, nous trouvons de l'urobiline et des pigments biliaires modifiés, qui effacent la partie droite du spectre, et qui chez F... donnent la réaction hémaphéique de Gübler. Une fois aussi il nous a paru avoir obtenu une légère réaction indiquant la présence d'une petite quantité de pigment biliaire. Nous devons enfin tenir compte que cette réaction a été rencontrée dans certains cas par quelques médecins, et que la recherche de la matière colorante biliaire dans les urines fortement colorées, surtout si elle est en faible proportion, est très difficile, comme il a déjà été dit.

Dans le sérum de F..., j'ai cherché et obtenu la réaction de Gmelin. Au deuxième accès hémoglobinurique, le frisson apparaît vers 1 heure après-midi. A quatre heures, le malade commence à être subictérique, avec les sclérotiques légèrement teintées. A cinq heures, on place des ventouses scarifiées. Le sang ainsi obtenu a été centrifugé et le sérum traité par l'acide nitrique nitreux. Sur le caillot albumineux tranche nettement la teinte verdâtre, indice du pigment biliaire. Barthélemy-Benoît a aussi constaté la présence de la bile dans le sang. « En traitant le sérum du sang par l'acide azotique, nous avons obtenu un coagulum albumineux plus ou moins coloré selon la quantité de bile mélangée au sang. » L ictère de F... était donc un ictère biliaire. Et nous n'avons pas de raison pour penser qu'il n'en est pas ainsi dans tous les cas. L'ictère des hémoglobinuriques peut s'interpréter comme ictère hémo-hépatogène (Kelsch et Kiener)[1] ayant pour cause première la destruction des hématies et pour cause seconde la stase de la bile dans le foie.

Serait-ce un ictère mixte, à la fois biliaire et hématique, le pigment sanguin modifié colorant directement les tissus pour une certaine part? Il ne paraît pas que la clinique puisse élucider cette question. Mais l'expérimentation l'a tranchée par la négative. Il y a des cas d'hémoglobinhémie

1. Kelsch et Kiener, *Maladies des pays chauds*, p. 462.

expérimentale sans ictère (Ponfick) ; et, lorsque l'ictère existe, il se produit par l'intermédiaire du foie, c'est un ictère biliaire : si, chez les animaux en expérience, on supprime fonctionnellement le foie, le pigment biliaire disparaît du sérum et de l'urine ; l'hémoglobine se transformait en bilirubine par l'intervention de la cellule hépatique. Sans doute les extravasats sanguins, dans le cas d'ecchymose, donnent naissance à des pigments jaunes, à de la bilirubine ; mais cette transformation ne se produit qu'avec une grande lenteur. L'ictère général, qui apparaît au début de l'accès hémoglobinurique, se produit trop rapidement pour recevoir cette interprétation.

De ces faits, nous retiendrons que l'ictère de l'hémoglobinurie paludéenne est un ictère biliaire et sans doute exclusivement biliaire. L'origine hématique exclusive doit être rejetée. Il obéit aux mêmes lois pathogéniques que tout autre ictère. A plus forte raison ne doit-on pas se servir de l'existence de cet ictère présumé hématique comme argument en faveur de l'origine hémoglobinhémique de notre affection. D'ailleurs, il n'y a pas d'ictère dans l'hémoglobinurie paroxystique essentielle : les malades de Mesnet, de du Cazal, de Siredey [1] n'étaient pas ictériques. Si l'ictère a été signalé chez certains de ces malades, il y a lieu de remarquer que bon nombre des observations d'hémoglobinurie *a frigore* se rapportent à d'anciens paludéens. Et, pour beaucoup de cas, il est difficile de rejeter l'hypothèse qui rattache cette affection à la malaria. Le malade de Chauffard [2] avait du sub-ictère, mais c'était un paludéen, ancien soldat d'infanterie de marine, ayant été au Sénégal et à la Guadeloupe. Il n'y a pas non plus d'ictère dans l'hémoglobinhémie expérimentale, ou exceptionnellement.

Pendant l'accès hémoglobinurique, L... et F... ont accusé des douleurs très vives dans la moitié supérieure de l'abdomen, au niveau du creux épigastrique, avec irradiations dans les régions hépatique et splénique et le long des phréniques. La douleur épigastrique constrictive, angoissante, a été signa-

1. Siredey, *Bull. Soc. méd. hôpitaux*, 1895.
2. Chauffard, *Loc. cit.*

lée par les médecins qui ont étudié l'hémoglobinurie. Elle existe même dans la forme essentielle, au moment de l'accès. Le malade de M. du Cazal accusait une impression douloureuse au niveau de l'épigastre. Cette douleur épigastrique est sans doute complexe ; elle peut s'expliquer par les efforts de vomissements que provoque la présence de la bile dans l'estomac, et telle m'avait paru être la cause de la douleur accusée par L... pendant sa crise hémoglobinurique. L'observation de F... m'a fait songer à une autre interprétation. Chez ce malade, les phénomènes douloureux épigastriques se sont produits et pendant et en dehors des accès hémoglobinuriques avec une extrême acuité. Couché sur le côté, les jambes fléchies, il se tenait les mains croisées sur l'épigastre comme pour défendre les régions douloureuses contre tout attouchement. En même temps, la rate, le foie, les reins étaient douloureux. On l'a vu, en dehors de toute crise hémoglobinurique, être pris brusquement de douleurs très vives, térébrantes, exactement localisés à l'épigastre, entre l'ombilic et l'appendice xyphoïde, et le forçant à marcher plié en deux. Cette douleur spontanée, exagérée par la pression, sans connexion apparente avec l'état gastrique, m'a paru pouvoir s'interpréter par un état de souffrance du plexus solaire. Ce serait un état congestif de ce plexus, en rapport avec les troubles vasomoteurs intenses, dont sont le siège les reins, la rate, le foie, organes qui sont sous sa dépendance nerveuse. Les phénomènes douloureux ont été chez F... très grossis par l'état nerveux absinthique, qui avait déterminé un état habituel d'hyperesthésie généralisée. Par son acuité, cette crise douloureuse locale avait toute l'apparence d'une névralgie. Les douleurs épigastriques, observées habituellement pendant les accès hémoglobinuriques, sont loin d'avoir une pareille intensité; peut-être cependant peuvent-elles s'expliquer en partie par un état fluxionnaire passager du plexus solaire. Cette hypothèse est sans doute bien hasardée, les plexus sympathiques n'étant pourvus que d'une sensibilité très obtuse, et n'étant pas le siège reconnu de vrais phénomènes névralgiques.

Si l'hémoglobinurie paludéenne a pour antécédent obligé

l'hémoglobinhémie, le sérum pendant le paroxysme doit être rouge-cerise, laqué, tenant en dissolution de l'hémoglobine, comme cela est dans l'hémoglobinhémie expérimentale, Malgré que cette recherche soit facile et capitale dans l'espèce pour le diagnostic, je n'ai trouvé dans la littérature médicale aucune observation d'hémoglobinurie paludéenne où cette constatation ait été faite, ce qui n'empêche pas les auteurs d'admettre *a priori* l'hémoglobinhémie. Chez L... et chez F..., à chacun des accès j'ai fait appliquer sur la région lombaire des ventouses scarifiées, dont quelques-unes contenaient une petite quantité de sérum artificiel, pour éviter toute altération du sang. Les ventouses chargées de sang étaient conservées dans un local froid, à l'abri de la poussière et des secousses. Pour chacune des recherches faites, le caillot rouge baignait dans un sérum de teinte jaune ayant l'apparence absolument normale. J'ai montré ce sérum à plusieurs médecins, aux élèves de mon service et il n'est personne qui ait émis un doute sur la réalité de son aspect, de sa teinte normale. Sans conteste, il n'y a pas eu chez mes deux malades cet état hémoglobinhémique que l'on considère comme pouvant se juger par une hémoglobinurie. Au même moment où L... avait son accès hémoglobinurique, je pratiquais une saignée générale chez un autre malade. La composition des deux sérums, celui des ventouses scarifiées de L... et celui de la saignée générale, ne révélait aucune différence entre les deux, soit à l'examen direct, soit au spectroscope. Le sérum de L... présentait un spectre de l'oxyhémoglobine d'intensité égale à celui de la saignée générale, la recherche étant faite avec la même épaisseur de liquide.

Le sérum du premier accès de F... donne le spectre de l'oxyhémoglobine et de la méthémoglobine. Toute la partie droite du spectre est éteinte. Dans un tube à essai contenant du sérum additionné d'eau, on ne trouve pas la raie de l'urobiline dans la zone de diffusion.

Le sérum du deuxième accès de F... contient seulement le spectre de l'oxyhémoglobine. La partie droite du spectre est effacée.

Il n'y donc pas eu d'hémoglobinhémie autre que l'hémo-

globinhémie latente, qui doit accompagner tout accès paludéen.

En secouant les ventouses, je provoquais la redissolution du caillot, comme l'a indiqué Hayem.

L'hémoglobinurie expliquée par l'hémoglobinhémie accepte pour prototype l'hémoglobinurie expérimentale. Pour que celle-ci puisse être réalisée, il faut produire une destruction globulaire massive et rapide, amenant la disparition brusque d'au moins le sixième de la totalité du sang (Ponfick). A cette hémoglobinurie correspond un sérum coloré en rouge cerise. Mais alors comment, avec cette doctrine, expliquer les accès légers d'hémoglobinurie paludéenne, le troisième et le quatrième accès de L..., le troisième accès de F..., qui s'accompagnèrent d'un paroxysme fébrile d'intensité modérée, avec des destructions globulaires peu considérables? Le 15 février matin, L... a 868 000 globules: le soir, survient le troisième accès hémoglobinurique. La numération faite le 17 février donne 961 000. Le 18 février, L... a 1 054 000 globules; le soir, survient le quatrième accès hémoglobinurique. La numération faite le 19 février donne 620 000 globules. La mise en liberté d'une grande quantité d'hémoglobine, considérée comme une condition indispensable pour le passage de l'hémoglobine dans l'urine, ne peut se trouver réalisée dans les accès légers d'hémoglobinurie, qui correspondent à des paroxysmes fébriles peu intenses. C'est pour les mêmes raisons qu'il est difficile d'expliquer avec cette théorie l'apparition de l'hémoglobinurie tout à fait au début de l'accès, avant même le frisson. La théorie hémoglobinhémique se trouve ici encore en défaut. L'explication de ces accès est très simple avec la théorie rénale. Les troubles vaso-moteurs sont tout. Pour aboutir à l'hémorrhagie rénale, ils ont besoin d'être moins violents, lorsqu'ils surprennent un rein, qui n'a pas encore cicatrisé les lésions hémorrhagiques des accès précédents. Dans ces conditions, l'effraction sanguine s'effectue malgré que l'accès paludéen soit de moyenne intensité. On peut admettre aussi un poison palustre déterminant des réactions vaso-dilatatrices particulièrement intenses sur les organes profonds.

Si l'hémoglobinhémie était la cause de l'hémoglobinurie, on devrait rencontrer celle-ci dans toutes les manifestations intenses de l'intoxication palustre. Il n'en est rien. L'hémoglobinurie paludéenne n'accompagne pas forcément les formes graves de l'accès et elle est exceptionnelle dans les accès pernicieux (Kelsch et Kiener).

Chacun des grands accès hémoglobinuriques a entraîné une énorme destruction globulaire.

NUMÉRATION DES GLOBULES			
	AVANT L'ACCÈS	PENDANT L'ACCÈS	APRÈS L'ACCÈS
L... 2e accès hémoglobinurique.	9 Fév. 1 954 000 10 Février matin. 1 820 000	973 400 11 février matin	12 Fév. 806 000 13 » 899 000
F... 1er accès.		22 Fév. 2 480 000	23 Fév. 1 891 000 24 » 1 950 000
2e accès.	21 Mars. 2 294 000		31 Mars. 1 091 200 2 Avril. 1 860 000

La perte globulaire a donc été considérable. Pour le premier de nos malades, elle a dépassé un million. Elle a en effet deux sources : la destruction globulaire liée à l'accès bilieux paludéen, qui est toujours plus forte que dans les fièvres simples (Kelsch), et l'hémorrhagie rénale surajoutée à l'accès fébrile.

Le sang a été examiné à l'état frais pendant les accès, en prenant toutes les précautions pour éviter, autant que possible, les altérations globulaires : doigt bien asséché, prise rapide du sang, compression très légère de lamelle sur lame, lutage à la paraffine, examen à la platine chauffante à 25°. Dans ces conditions, j'ai été frappé de ne pas trouver d'altérations

morphologiques des globules. Les hématies avaient leur aspect normal, et quant à la forme et quant à la coloration. Cependant, le sang extrait de la pulpe digitale était très pâle. Dans ce sang d'apparence hydrémique, les hématies étaient diminuées de nombre, mais sans que leurs qualités morphologiques fussent altérées, au moins au simple examen histologique. Les globules rouges se présentaient avec la disposition en piles, donnée comme l'indice de l'état normal. Cette disposition a été tout particulièrement remarquée pour le deuxième accès de F... Vaquez et Marcano [1], qui ont étudié un cas d'hémoglobinurie paroxystique, n'ont pas constaté non plus d'altération de la forme des globules rouges.

De ces recherches il résulte qu'il n'y a pas eu hémoglobinhémie chez nos malades. Les urines renfermaient de l'hémoglobine. La destruction globulaire n'a donc pu se produire que dans le rein. Cette conviction, basée sur l'observation clinique, je l'ai trouvée confirmée par l'anatomie pathologique.

Pellarin et Barthélemy-Benoît ont reconnu les lésions rénales macroscopiques de la fièvre bilieuse hémoglobinurique. Pellarin le premier a eu le grand mérite de signaler l'hémorrhagie rénale et d'en faire la caractéristique anatomique de cette affection. « Il y a, dit ce médecin, dans la fièvre bilieuse hématurique une apoplexie, ou, si l'on veut, une hémorrhagie des reins, et l'on en trouve les signes à l'autopsie. Ces signes sont l'ecchymose et l'infiltration sanguine de la substance corticale, tantôt d'un seul rein, tantôt des deux. » La description de Barthélemy-Benoît concorde exactement avec celle qu'a faite Pellarin. « Il existe un état anatomo-pathologique constant, indiqué extérieurement par une coloration rouge brun foncée, presque toujours marbrée de larges plaques ecchymotiques, noirâtres, variables en étendue, et qui envahissent quelquefois les quatre cinquièmes de la surface externe de l'organe. Cette coloration est due à une stase sanguine, qui se présente neuf fois sur dix, et qui constitue pour moi l'altération pathologique essentielle des

1. Vaquez et Marcano. Modifications des éléments figurés du sang dans un cas d'hémoglobinurie (*Arch. méd. exp.*, 1896).

organes urinaires dans la fièvre bilieuse hématurique. Ces plaques ecchymotiques n'occupent pas seulement l'épaisseur de la couche corticale, elles pénètrent plus ou moins profondément dans la substance tubuleuse.

« Dans les cas les plus graves, cet état anatomique offre tous les caractères d'un état apoplectique général. Mais lorsque les symptômes hématuriques n'ont pas été compliqués de troubles fonctionnels trop profonds de l'acte rénal, tels que la suppression presque complète de la sécrétion urinaire, la stase congestive est moins généralisée; les plaques sont alors limitées à une certaine épaisseur de la substance corticale; il est facile de reconnaître que cette coloration noirâtre tient à une suffusion sanguine interstitielle, qui a parfois l'apparence d'un véritable foyer hémorrhagique ou d'un noyau apoplectique.

« Le ramollissement du parenchyme rénal est assez ordinairement en rapport direct avec le degré de la congestion hyperémique, et il est surtout plus appréciable dans tous les points délimités par les plaques ecchymotiques dont nous avons parlé. La substance du rein y est imprégnée de sang noir, et se réduit en une bouillie violacée sous la pression des doigts; c'est une désorganisation localisée caractéristique.

« Tout le système vasculaire veineux apparaît dans un état de réplétion et de turgescence exagéré. »

Malgré que Bérenger-Féraud ait méconnu la présence du sang dans les urines, cependant il décrit des altérations des reins qui, indiscutablement, sont des lésions hémorrhagiques. « Les reins sont augmentés de volume. Ils sont congestionnés, avec des plaques ecchymotiques, surtout dans la substance corticale. Quelquefois même c'est une véritable apoplexie limitée, avec ramollissement, et l'on peut délimiter un caillot sanguin résultant d'une déchirure du parenchyme... Le rein est quelquefois réduit à ces endroits à l'état de pulpe violacée peu consistante, dans laquelle les doigts pénètrent très facilement. Ajoutons que les veines des reins sont dans un état de réplétion extrême, rappelant la réplétion des veines hépatiques. »

Ces lésions macroscopiques de l'hémoglobinurie paludéenne décrites par Pellarin, Barthélemy-Benoît, Bérenger-Féraud se rapportent évidemment à des congestions intenses et à des hémorrhagies des reins.

J'ai pu examiner histologiquement les reins d'un paludéen qui avait succombé, en moins de 24 heures, à une atteinte sidérante de fièvre bilieuse hémoglobinurique. La relation complète de ce cas sera faite par M. le médecin-major Ferrier, qui a bien voulu me remettre des morceaux de ces reins et me permettre de les étudier et de publier ici les particularités histologiques de nature à éclairer l'opinion pathogénique que mes recherches cliniques m'avaient permis de formuler. Je ne relèverai donc, dans un exposé rapide, que les troubles circulatoires, que la lésion hémorrhagique dans sa distribution, sa forme, son origine histologique.

Le parenchyme rénal présente une véritable inondation sanguine, très inégale suivant les coupes, variable d'un fragment de rein à un autre fragment. L'hémorrhagie prédomine sous la capsule et dans la région des tubes collecteurs. Le labyrinthe est beaucoup moins atteint.

Des coupes montrent un noyau d'apoplexie sous la capsule, détruisant et refoulant le parenchyme voisin. Les vaisseaux capsulaires et sous-capsulaires sont gorgés de sang et entourés de sang infiltré. Les pelotons glomérulaires sont intacts, modérément turgescents. Les cavités capsulaires ne contiennent pas de sang épanché. Les tubes contournés remplis de sang extravasé sont relativement peu nombreux. Au contraire, un grand nombre de tubes collecteurs, le plus souvent la majorité, apparaissent remplis de sang.

L'examen du sang extravasé offre aussi un grand intérêt. On le trouve sous des aspects divers. Dans certains tubes, c'est un agglomérat de globules rouges d'apparence presque normale, qui ont perdu seulement la régularité nettement circulaire de leurs contours. D'autres tubes sont remplis de cylindres finement granuleux, se colorant par l'éosine de la même teinte que les globules rouges. Entre ces deux variétés de cylindres, existent des types intermédiaires, réalisant les différents degrés de la destruction globulaire, dont la pous-

sière jaune est le terme ultime. On voit des amas cylindriques de globules rouges agglutinés, formant des masses réfringentes incomplètement homogènes, où on distingue encore la nature des éléments composants. On voit aussi d'autres cylindres constitués par de très petits globules rouges, irrégulièrement circulaires, présentant le tiers, le quart, ou moins du diamètre des hématies; ce sont des globules rouges fragmentés.

Si, dans les pyramides de Malpighi, on examine la succession des tubes disposés parallèlement, on trouve côte à côte une série de cylindres représentant les différents termes de la destruction globulaire. Et entre les canaux droits, on distingue les capillaires sanguins gorgés de sang, mais qui tranchent sur les tubes urinifères voisins par les formes régulières de leurs hématies, dont les contours parfaitement circulaires et indépendants les uns des autres sont l'indice de leur intégrité. Ceci se voit particulièrement bien sur les préparations montées dans la glycérine. Et on peut encore mieux juger de l'encombrement des tubes urinifères par le sang, en examinant les pyramides de Ferrein, où les faisceaux de tubes urinifères ne sont pas entremêlés de vaisseaux.

Par une étude attentive, on voit que sur certains points les foyers hémorrhagiques ne sont pas cerclés d'un épithélium. Ce sont des effractions sanguines entre les tubes contournés et les tubes collecteurs refoulés.

L'existence d'hémorrhagies interstitielles, la singulière prédominance des extravasats sanguins dans la sphère de la capsule et des pyramides, l'intégrité relative du labyrinthe dénotent l'origine et le processus de l'hémorrhagie. La fluxion sanguine ne se fait pas dans les capillaires glomérulaires, comme il a été admis, mais dans les capillaires généraux. C'est une stase veineuse. Aussi l'infiltration sanguine prédomine-t-elle dans la région capsulaire, où la circulation veineuse est particulièrement développée.

Les systèmes des pyramides sont également le siège d'élection des lésions vasculaires en raison de leur structure propre; ils sont parcourus par un stroma conjonctif, qui rend

les espaces inter-tubulaires plus développables dans cette région que dans le labyrinthe.

La lésion se résume donc en une stase veineuse et en des hémorraghies multiples, qui ont inondé de sang les cavités urinifères.

Je ferai enfin remarquer que si les cylindres granuleux jaunâtres, que je considère comme le dernier terme de la destruction globulaire dans le rein, provenaient de la filtration des débris globulaires charriés par le sang, comme le veut la théorie de l'hémoglobinhémie, on devrait les trouver surtout dans les tubes contournés, encombrant la région sécrétoire; et la distribution des lésions serait plus uniforme, l'élimination devant s'exercer d'une façon égale par les différentes parties du rein.

L'hémorrhagie rénale, à laquelle on a substitué la théorie hémoglobinhémique, est cependant un processus commun dans les altérations paludéennes du rein, en dehors de l'hémoglobinurie. Ces lésions ont été étudiées par Kelsch et Kiener, qui ont signalé que dans l'impaludisme aigu les tubes collecteurs étaient fréquemment obstrués par des thrombus de globules rouges et par des moules granuleux jaunâtres [1].

Des lésions similaires se trouvent dans les autres viscères. Si les effets anatomiques du paludisme sur les parenchymes sont variés, ils ont comme caractères communs l'hyperémie, la dilatation énorme des vaisseaux capillaires veineux, les raptus hémorrhagiques. Ces troubles circulatoires se rencontrent au maximum dans la rate, dans le foie et aussi dans les poumons, les reins. Les déchirures des capillaires dans les reins, cavités ouvertes, entraînent l'hématurie, l'hémoglobinurie.

C'est l'absence de globules rouges dans l'urine qui fait nier l'hémorrhagie rénale. Par exception, dit Corre, on rencontre des globules rouges en nombre assez considérable : alors il y a eu hémorrhagie rénale. Mais, dans la plupart des cas, les globules rouges sont rares, hors de toute propor-

1. Kelsch et Kiener, Les altérations paludéennes du rein (*Arch. de physiologie*, 1882).

tion avec l'intensité de la teinte hématique des urines, ou même il est impossible d'en rencontrer aucun. Ce fait paraît d'autant plus significatif, fait-il remarquer, que les hématies sont très peu modifiées par le liquide urinaire. Alors il s'agit d'hémoglobinhémie. Ainsi la présence ou l'absence de globules rouges dans l'urine suffit à bouleverser l'étiquette d'une affection qui devient, suivant le cas, hémoglobinhémie ou hémorrhagie rénale. Nous l'avons déjà dit, c'est là un phénomène purement contingent. La destruction globulaire est complète ou non dans le parenchyme rénal. Que la perte sanguine se fasse sous la forme d'éléments figurés, ou de poussière globulaire, l'affection reste la même, le pronostic demeurant lié à l'intensité de l'hémorrhagie et surtout au degré de l'obstruction rénale par le sang.

Quelle est la cause de la destruction des globules sanguins dans le rein? Lépine en a donné une interprétation[1] : « Épanchés à l'origine des voies urinaires, les globules ne tombent pas dans un milieu conservateur tel que l'urine normale, mais dans un liquide presque aussi peu chargé en sels que le sérum, et non albumineux d'ailleurs... Or, il résulte de mes recherches personnelles et encore inédites qu'il suffit en général d'additionner une urine concentrée de quatre ou cinq fois son volume d'eau pour que le mélange (à la température de 30°) détruise en peu de temps les globules rouges.

« Si les globules rouges pénètrent à l'origine des voies urinaires, par diapédèse ou rupture, leur dissolution complète est inévitable. Qu'un certain nombre de globules échappent à la destruction, rien d'extraordinaire, il suffit pour cela que du plasma sanguin transsude en quantité suffisante pour leur constituer un liquide conservateur. En fait, dans bon nombre de cas d'hémoglobinurie, on a constaté dans l'urine l'existence d'un certain nombre de globules rouges dont la présence n'est pas expliquée, si l'on admet que la dissolution globulaire a lieu dans le sang. Quant à l'objection qu'on pourrait tirer de l'existence d'une hématurie et non d'une hémoglobinurie chez bon nombre de brightiques, elle est

1. Lépine. *Revue mensuelle*, 1880.

facile à réfuter, en admettant que dans ces cas les globules ou bien ne passent pas à l'origine des voies urinaires, mais dans un point où l'urine est déjà concentrée, ou bien sont accompagnés d'une certaine quantité de plasma. »

Il est vraisemblable d'admettre que la cause de la destruction globulaire réside dans un état de fragilité excessive des globules rouges pendant l'accès hémoglobinurique. Nous avons saisi sur le fait cette vulnérabilité des globules chez L... Du sang prélevé pendant l'accès s'est dissous presque complètement dans le sérum artificiel. Ce défaut de résistance suffit pour expliquer la destruction intra-rénale. Si un certain nombre de globules rouges sont retrouvés cependant dans les urines, peut-être cela tient-il au fonctionnement autonome des tubes urinifères, réglé par la vis à tergo. On conçoit que tel tube puisse se vider hâtivement de son contenu, alors que les tubes voisins se videront plus tardivement, lorsque la destruction globulaire aura eu le temps de s'effectuer complète.

Les recherches anatomo-pathologiques affermiront certainement dans l'avenir la théorie rénale de l'hémoglobinurie et élargiront le cadre de cette affection. On accepte trop facilement aujourd'hui la doctrine commode de l'hémoglobinhémie, qui compte pour base plus solide une expérimentation lointaine, dont les conditions n'ont rien de comparable avec l'hémoglobinurie de l'homme.

Récemment j'ai examiné un rein d'une brightique atteinte d'hémoglobinurie. Cette malade, qui était dans le service de mon ami M. Lannois, médecin de l'hôpital de la Croix-Rousse, n'avait pas de globules rouges dans les urines. Les reins étaient le siège d'une néphrite interstitielle et présentaient des noyaux d'apoplexie rénale.

Dans les urines d'un cobaye inoculé du charbon, j'ai trouvé des amas abondants granuleux jaunâtres, absolument analogues à ceux trouvés dans les urines des malades hémo globinuriques. Avec ces nappes de poussière globulaire, il y avait beaucoup d'hématies. Les reins examinés histologiquement sont le siège de nombreuses hémorrhagies interstitielles. Les globules rouges épanchés entre les tubes sont agglutinés.

Dans les pyramides, on trouve des tubes excréteurs remplis de cylindres granuleux jaunâtres, se colorant d'une façon caractéristique par l'éosine : c'est le produit de la destruction globulaire intra-rénale qui, déversé dans l'urine, fournit les sédiments hémoglobinuriques.

Cette conception de l'hémoglobinurie paludéenne, commandée par l'hémorrhagie rénale, m'a amené à une thérapeutique pathogénique qu'il me reste à exposer.

Quennec[1] préconise un traitement de l'hémoglobinurie par le chloroforme. Il conseille la formule suivante :

Chloroforme.	4 à 6 grammes
Gomme pulvérisée.	Q. s.
Eau sucrée.	250 grammes

On donne cette potion par gorgées de dix en dix minutes; et il faut avoir soin de secouer le flacon chaque fois avant de faire boire. Le résultat de la médication serait obtenu de suite. Les vomissements et le hoquet disparaissent. Le malade s'endort. Pendant le sommeil, la peau, qui était sèche, se colore. Le pouls reprend de la force. Les urines augmentent de quantité et l'hémoglobinurie cesse. Quennec substitue alors le choral au chloroforme de façon à ne pas fatiguer l'estomac. Il considère que le chloroforme agirait comme vaso-dilatateur périphérique, en décongestionnant les systèmes portes et rétablissant l'équilibre circulatoire.

J'ai rapporté dans quelles conditions j'avais été amené à proposer cette médication pour le premier accès de L... On donna deux lavements chloroformés à 1 gramme, et l'hémoglobinurie cessait quelques heures après. Il est possible que, dans ce cas, il y ait eu coïncidence, que l'accès fût arrivé à sa fin régulière, malgré que rien ne le fît prévoir soit dans l'état général du malade, soit dans l'état des urines.

Le deuxième accès de L... a débuté le 10 février, à 1 heure du soir. Le traitement par le chloroforme est commencé à 6 heures, alors que les urines ont une coloration malaga. On donne 6 grammes de chloroforme émulsionné dans une po-

1. Quennec, Fièvre bilieuse hémoglobinurique et son traitement par le chloroforme. (*Arch. de méd. navale*, 1895.)

tion de 250 grammes, par cuillerée à bouche de dix en dix minutes. Déjà à 7 h. 25, les urines sont moins colorées; à 9 h. 25 elles ne sont plus que légèrement rosées; à minuit, elles n'ont plus la teinte rouge. Et dans celles de 3 heures du matin, on ne découvre pas au spectroscope la moindre trace d'hémoglobine. J'ai fait verser dans des tubes à essai un échantillon des urines de chacune des émissions depuis le commencement du traitement par le chloroforme. J'obtins ainsi avec ces tubes, rangés par ordre d'émission, une gamme de teintes vraiment suggestive, depuis l'urine vin de Malaga jusqu'à l'urine claire de 3 heures, témoignant de l'efficacité de la médication. Cette fois en effet, l'action vraiment curative du chloroforme ne paraissait pas niable, et pour plusieurs raisons. L'accès hémoglobinurique précédent avait duré deux jours; celui-ci commence à prendre fin sept heures après le début du paroxysme, une heure et demie après le commencement du traitement. Cet accès s'annonçait aussi violent que le précédent, si on en juge par l'hyperthermie : la température maxima avait atteint 41°,2 au premier accès; elle atteint 41°,5 au deuxième accès. Il est de règle que l'hémoglobinurie dure aussi longtemps que l'état fébrile. L'hématurie disparaît avec les hautes températures. Or le lendemain soir, la température était encore à 41°,1. Nous n'étions donc pas à la fin de l'accès fébrile lorsque l'hématurie a cessé.

Ce fait aussi me paraît difficilement conciliable avec la théorie de l'hémoglobinhémie. L..., le 10 février soir, a 41°,5; il est soi-disant hémoglobinhémique, et excrète son hémoglobine par les urines. Le lendemain soir, la température est encore à 41°,1, et il s'agit toujours du même accès, puisque, ces deux températures extrêmes, le thermomètre n'est pas descendu plus bas que 39°,6. Cependant, le 11 février, en pleine hyperthermie, avec un ictère plus intense, avec un état hémoglobinhémique qui aurait dû être à peu près analogue à celui de la veille, L... n'a plus d'hémoglobinurie.

L'efficacité du traitement par le chloroforme se conçoit, si on admet la doctrine vaso-motrice et l'hémorrhagie rénale; elle ne se comprend pas avec la théorie de l'hémoglobin-

hémie. Il faut aussi noter que le chloroforme passe pour être destructeur de globules rouges.

Ce traitement, qui m'avait paru efficace d'une façon décisive, je l'ai essayé dans les mêmes conditions pour le premier accès de F.... Le résultat a été absolument négatif. La médication avait été commencée le 22 février, vers midi, vingt heures après le début de l'accès hématurique. Le malade prend 6 grammes de chloroforme par la bouche et 2 grammes en lavement. On ne constate dans les urines aucune modification en rapport avec l'administration du chloroforme. Le sang disparaît des urines seulement le 23, à 10 heures du matin.

Quennec a employé la médication par le chloroforme contre la fièvre bilieuse hémoglobinurique dans vingt-deux cas, et toujours avec succès, sauf une fois chez un alcoolique. F..., notre malade, chez qui le traitement a échoué, était alcoolique.

D'après Arloing, le chloroforme serait d'abord vaso-constricteur; il élève la pression sanguine, fait corrélatif du resserrement des petits vaisseaux qui a été constaté. Puis il se produit un effet opposé : les mouvements du cœur se ralentissent, la pression baisse, les vaisseaux périphériques se dilatent. La première action serait très favorable pour l'arrêt de l'hémorrhagie rénale, en décongestionnant le rein. On obtiendrait sans doute aussi un certain bénéfice de l'action ultérieure, en raison de la vaso-dilatation périphérique.

L'échec de la médication chloroformée dans le premier accès de F..., m'avait décidé à ne plus y avoir recours chez ce malade, si une nouvelle crise hémoglobinurique se produisait, et à essayer l'ergotine, qui, *a priori*, me paraissait indiquée. Un deuxième accès éclate chez F... le 28 mars, à 1 h. 15 du soir. A 2 heures, la température atteignait 40°,8. L'accès s'annonçait avec la même violence que le précédent, avec le même degré hyperthermique. A 5 h. 45, on fait une injection sous-cutanée de 1 milligramme d'ergotinine dans la région lombaire. A 9 heures, la température est encore à 40°,8, mais les urines sont beaucoup moins rouges. A minuit, les urines ne contiennent plus d'hémoglobine. En même

temps, il se produisait une modification remarquable dans la diurèse. Avant l'ergotine, il y a de la pollakiurie; les émissions se font à intervalles rapprochés, qui ont été précisés dans l'observation. Après l'injection d'ergotinine, les émissions deviennent moins fréquentes : à 7 heures du soir, à 9 heures, à minuit, à 6 heures du matin. La disparition de la pollakiurie rend évidente l'action de l'ergotine sur le rein, dans le sens d'une décongestion.

L'ergotine, qui jouit d'une action vaso-constrictive énergique, me paraît être le médicament indiqué dans l'hémoglobinurie paludéenne, affection qui a pour substratum anatomique une vaso-dilatation rénale. C'est un traitement pathogénique.

Les médecins de la marine sont généralement peu partisans de l'administration de la quinine dans la fièvre hémoglobinurique. Sans doute il est difficile de se faire une opinion, lorsqu'on compare les résultats contradictoires des divers observateurs qui nous ont légué les résultats de leur pratique. Il est toujours difficile, avec la meilleure bonne foi, d'attribuer au médicament seulement ce qui lui appartient. On est facilement, en matière de thérapeutique, l'objet de suggestions intimes. Des médecins ont préconisé la quinine à doses massives, et lorsque l'hématurie ne s'arrêtait pas, ils en accusaient l'insuffisance de la dose donnée. D'autres considèrent la quinine comme étant un médicament dangereux dans cette affection.

A faible dose, le sulfate de quinine agit comme vaso-constricteur : il accélère le cœur et élève la pression sanguine. A dose forte, il est vaso-dilatateur, par paralysie des nerfs vasculaires ou des centres vaso-moteurs. Chez les animaux intoxiqués par la quinine, on trouve une dilatation générale des veines.

On sait que le sulfate de quinine peut provoquer des hémorrhagies viscérales : hémoptysies, ménorrhagies, mélænas, hématurie. On a même décrit une fièvre ictéro-hématurique d'origine quinique, qui présenterait tous les symptômes de la fièvre ictéro-hématurique des pays chauds (Carreau). L'hémoglobinurie quinique a été souvent observée

par les médecins grecs et italiens (Tomaselli, etc.); elle a été signalée par Corre [1]. Laveran [2] admet que certaines personnes ont une sensibilité particulière pour la quinine, qui peut déterminer, entre autres accidents, des hémorrhagies gastro-intestinales, de l'hémoglobinurie.

Pellarin dit qu'il règne une telle unanimité parmi les médecins de la Guadeloupe à l'endroit des inconvénients de la quinine dans le traitement de la fièvre hématurique, qu'il convient d'en tenir compte. Ils prétendent qu'on ne voit la fièvre hématurique que depuis qu'on se sert de la quinine. « L'opinion publique est si bien faite sur ce point que vous entendez dire tous les jours d'un malade qui a les urines noires : Ce n'est pas étonnant, il a pris beaucoup de quinine. » A cette assertion exclusive, j'opposerai le fait cité par M. le médecin principal du Cazal, à la Société médicale des hôpitaux (1895), d'un malade ayant contracté la fièvre palustre à Madagascar, et chez lequel l'hémoglobinurie se produisait sans qu'on eût administré la quinine. Pellarin est d'avis que, sans exclure la quinine du traitement de la fièvre hématurique, il faut ne l'employer qu'à dose modérée, pour éviter la congestion rénale. Barthélemy-Benoît donne de 6 à 8 décigrammes de quinine par jour pendant l'accès et les jours suivants. Bérenger-Féraud est partisan de fortes doses, 2 à 3 grammes par jour : « L'indication, dit-il, est d'avoir la main lourde, et de veiller avec une grande attention à la réelle absorption des doses prescrites pendant la période fébrile. Combien il est à craindre qu'on ne soit vaincu par la maladie si on lutte avec trop peu d'acharnement, qu'on me passe le mot, avec la quinine. » Corre préconise les doses modérées. « Par exemple, chez un de mes malades, à Nossi-Bé, l'administration de 1 gramme à 1gr,50 de sulfate de quinine, pendant plusieurs jours consécutifs, ne prévient ni n'enraye l'accès mélanurique. Chez un autre, 5 grammes de sulfate de quinine donnés pour des accès quotidiens très simples, pendant une période de cinq jours, ne préviennent

1. CORRE, Méthémoglobinurie quinique. *Bulletin de thérapeutique*, 1892.
2. LAVERAN, Traitement du paludisme. *Traité de thérapeutique appliquée*, 1896.

pas au sixième jour une violente manifestation mélanurique. » On peut même se demander si, dans les cas rapportés par Corre, le sulfate de quinine, qui n'a ni prévenu ni guéri l'accès, n'aurait pas agi comme agent provocateur de l'hématurie. Vincent et Burot recommandent d'administrer la quinine avec prudence dans l'accès bilieux hémoglobinurique, la quinine pouvant augmenter l'hématurie. (Académie de médecine, 7 avril 1896.) Yersin [1], chez un enfant atteint de bilieuse hématurique légère et en voie de guérison, a vu une dose de 75 centigrammes de quinine provoquer une hématurie, qui a été précédée d'un frisson violent et de fièvre. « Il semble, dit-il, que la quinine soit nuisible dans le traitement de la bilieuse hématurique. »

L... avait eu une injection de 5 décigrammes de quinine, le 10 février matin. A 1 heure du soir survint le frisson de l'accès hématurique. Le 11 février, la température restant très élevée, on lui fait une injection de 0gr,75 de quinine. L'hémoglobinurie, qui avait cessé, ne se reproduisit pas sous l'influence de la quinine.

Dans les deux accès de F..., le sulfate de quinine ne parut pas avoir influencé d'une façon appréciable la crise hématurique.

En se basant sur la notion pathogénique et sur l'action physiologique de la quinine, je suis d'avis d'éviter les hautes doses, de ne pas dépasser 6 à 8 décigrammes. A cette dose moyenne, le sulfate de quinine a une action vaso-constrictive dont on pourra profiter contre la fluxion rénale, tout en bénéficiant de son action spécifique.

Mes deux malades avaient été soumis à un traitement quinique régulier et intensif, dans le but d'obtenir une stérilisation méthodique de l'organisme. La quinine ainsi administrée n'a-t-elle été pour rien dans l'apparition des accès hémoglobinuriques? L... et F... n'avaient eu à Madagascar que des accès fébriles relativement peu violents, en tous cas sans hémoglobinurie. Ils sont hospitalisés depuis deux mois, et ne présentent que des accès fébriles d'intensité moyenne.

1. *Arch. de méd. nav.*, 1895.

Et alors qu'ils sont pour ainsi dire imprégnés de quinine, on voit brusquement survenir des accès fébriles d'une grande violence, accompagnés d'hématurie. L'état fluxionnaire, provoqué par la quinine du côté des reins, ne serait-il pas venu s'ajouter aux stases congestives de l'accès fébrile paludéen, et contribuer ainsi à la production des hémorrhagies rénales? Sans doute, tous les malades ayant subi le même traitement n'ont pas eu de l'hémoglobinurie, mais des conditions multiples interviennent sans doute. Certains sujets, comme par exemple les alcooliques, peuvent être prédisposés par l'état de leurs reins, de leurs vaisseaux, à faire de l'hématurie.

Le fait observé par Constantin Savas, médecin à l'hôpital militaire d'Athènes, est très démonstratif. Un soldat entre à l'hôpital pour des accès de fièvre intermittente. Sachant l'effet que la quinine produisait sur lui, il prie le médecin de ne pas lui en prescrire. On ne tient pas compte de son observation, et on lui donne 1^{gr},20 de tannate de quinine en quatre pilules. Trois quarts d'heure après avoir pris la seconde pilule, le malade ressentit de fortes douleurs à l'épigastre et rendit des urines sanglantes, de couleur vin de Bordeaux. Elles contenaient de l'hémoglobine et pas de globules rouges. L'hémoglobinurie dura huit heures. Plus tard, pendant les périodes d'apyrexie, on lui donna soit du sulfate de quinine, soit du sulfate de quinidine, et, après chaque administration de ces médicaments, l'hémoglobinurie se reproduisait.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique est une manifestation paludéenne aiguë, dont les deux termes symptomatiques, l'état bilieux et l'hémoglobinurie, ne sont pas liés l'un à l'autre d'une façon indissoluble; ce sont deux expressions différentes de l'intoxication paludéenne, et qui ont des origines distinctes. L'état bilieux naît de l'hémoglobinhémie dite latente; l'hémoglobinurie naît de l'apoplexie rénale. La cause des hémorrhagies rénales, ce sont les violentes perturbations vaso-motrices de l'accès paludéen qui congestionnent les organes profonds. Ces troubles vaso-moteurs se traduisent d'une façon apparente par le refroidissement

de la surface, par la teinte cyanotique des ongles, par le gonflement de la rate et du foie.

La fièvre hémoglobinurique correspond aux accès fébriles violents, à grand frisson, s'accompagnant de congestion intense du parenchyme rénal. Les ruptures vasculaires pourront être favorisées par un état anatomique du rein, par des lésions des vaisseaux, par un défaut de résistance de l'organisme profondément anémié. Le sang extravasé dans le parenchyme rénal est détruit et transformé en une poussière globulaire qui constitue la presque totalité des sédiments urinaires. L'hémoglobine n'est vraisemblablement pas à l'état dissous dans les urines; elle n'est pas dialysable. La cause de la destruction du sang dans le rein tient à la fragilité extrême des globules rouges pendant le paroxysme paludéen.

En somme, l'hémoglobinurie paludéenne est une hématurie déguisée. Hayem insiste sur la nécessité de ne pas confondre l'hématurie et l'hémoglobinurie. Cependant, les faits semblent autoriser cette confusion. Millard présentait à la Société médicale des Hôpitaux, le 13 avril 1888, une intéressante malade atteinte d'hémoglobinurie paroxystique. Afin que le cas fût étudié d'une façon plus complète, il adressait sa malade à Hayem quelques jours après. Le 13 juillet suivant, Hayem fait part à la même Société du résultat de son observation personnelle, et présente cette malade comme atteinte non pas d'hémoglobinurie, mais d'hématurie, parce qu'il a trouvé des globules rouges dans l'urine; et il insiste longuement sur cette interprétation différente. Ainsi, à propos d'une même malade, deux cliniciens expérimentés ont porté, à quelques jours d'intervalle, le diagnostic l'un d'hémoglobinurie et l'autre d'hématurie. Il s'agissait évidemment de la même affection, qui s'était présentée sous deux aspects différents. Entre les deux constatations[1], la différence avait été minime, à mon sens, et avait tenu d'un phénomène

1. Ultérieurement Hayem a pu observer d'autres accès chez la même malade, et il a constaté de véritables crises d'hémoglobinurie (*Soc. méd. hôp.*, 8 mars 1889), dans lesquelles les urines présentaient généralement quelques globules rouges. Hayem admet que « cette malade est sujette à deux sortes d'accès ». (*Du sang*, Hayem.)

contingent, susceptible de variation de la destruction des globules dans le rein.

L'hémoglobinurie et l'hématurie ne sont pas le critérium d'espèces nosologiques différentes. La scission doit se faire ailleurs, entre l'hémoglobinhémie et l'hémorrhagie rénale, qui, dès l'origine, se distinguent par le substratum anatomique. Ces deux états pathologiques ont un symptôme commun, l'hémoglobinurie. C'est à une observation clinique attentive, avec examen du sérum pendant les crises hémoglobinuriques, c'est aux recherches anatomo-pathologiques à préciser les limites de l'une et de l'autre espèce nosologique.

Les recherches diverses que je viens d'exposer m'ont entraîné à formuler une pathogénie qui, en somme, n'est basée que sur l'observation de deux malades. Cependant c'est sans hésitation que je généralise cette notion pathogénique à tous les cas d'hémoglobinurie paludéenne, écartant catégoriquement l'hypothèse de l'hémoglobinhémie. Si je me montre aussi affirmatif, c'est qu'il s'agit d'une affection toujours identique à elle-même, et qui, à ce titre, ne doit pas comporter tantôt l'existence, tantôt l'absence d'un processus aussi tranché que l'hémoglobinhémie. C'est aussi parce qu'il n'est pas indifférent de se faire de cette affection telle ou telle idée pathogénique. La conception de l'hémoglobinhémie est presque désespérante au point de vue thérapeutique. La quinine serait, en effet, le seul agent efficace pour lutter contre l'hématozoaire, agent destructeur de globules, mais la quinine est doublement suspecte : de l'accord unanime, elle fluxionne les reins et elle détruirait les globules rouges, pouvant pour sa part déterminer une certaine hémoglobinhémie. La conception de l'hémorrhagie rénale est autrement féconde au point de vue thérapeutique, et comporte une médication active. L'ergotine, en injections sous-cutanées dans la région lombaire, les émissions sanguines locales qui décongestionnent le rein, enfin tous les autres agents de la médication hémostatique, deviennent la base du traitement, qui sera complété par la quinine à dose faible et par le régime lacté. Du même fait, toutes les causes susceptibles de provoquer la

congestion rénale, fatigues excessives, refroidissements, devront être évitées.

CONCLUSIONS

1° L'hémoglobinurie paludéenne a pour lésion pathogène une apoplexie rénale d'origine vaso-dilatatrice.

2° Pendant l'accès hémoglobinurique, le sérum sanguin n'a pas l'aspect rouge laqué.

3° L'hémoglobine des urines n'est pas dialysable; elle n'est pas à l'état dissous.

4° La destruction globulaire se fait dans le parenchyme rénal.

5° L'ictère de la fièvre hémoglobinurique est biliaire.

6° L'accès hémoglobinurique est justiciable de la médication hémostatique, de l'ergotine.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

Recherches sur les cas d'empoisonnement par la viande avec symptômes de botulisme, par **E. van Ermengem.** (*Centralbl. f. Bakter.*, N° 12/13, XIX, p. 442.)

Il n'est pas exact, comme l'ont prétendu la plupart des auteurs et notamment Husemann (*Real Encyclopädie d. Ges. med. Wiss.* Art. *Wurstgift*, éd. 1883), que les animaux de laboratoire présentent une immunité complète contre le poison du botulisme.

L'auteur a pu provoquer chez divers animaux des symptômes analogues à ceux observés dans une série de cas graves et même mortels d'empoisonnement par un jambon, qui s'étaient déclarés le 14 décembre 1895 à Ellezelles (en Belgique, prov. de Hainaut). Ces expériences sur les animaux ont été pratiquées à l'aide du jambon qui avait provoqué ces accidents chez l'homme.

Les chats particulièrement ont présenté des accidents considérés comme pathognomoniques du botulisme : mydriase, modification de la sécrétion pharyngée et bronchique, parésies partielles, prolapsus de

la langue, aphonie, impossibilité de la déglutition, toux croupale, rétention des urines, des fèces, de la bile, etc.

Les animaux qui se sont montrés encore les plus susceptibles à cet empoisonnement étaient les pigeons, les lapins, les cobayes et les singes.

Il ne pouvait être question d'intoxication par de la viande putréfiée, ce jambon ne présentant aucun caractère de putréfaction comme l'a démontré l'enquête.

L'auteur attribue ces accidents à la présence dans le jambon d'un micro-organisme qu'il a isolé et cultivé. Il s'agit d'un grand bacille auquel il propose de donner le nom de *bacillus botulinus*. C'est un anaérobie absolu, mobile, présentant de nombreux cils, liquéfiant la gélatine. Les cultures sentent légèrement le rance.

Il est pathogène pour plusieurs sortes d'animaux et produit des symptômes semblables à ceux qui ont suivi l'ingestion du jambon d'Ellezelles chez ceux-ci. Les cultures contiennent une toxine très active.

L'auteur a isolé ce même bacille de la rate d'un sujet qui avait succombé à la suite de l'ingestion d'une certaine quantité de ce jambon d'Ellezelles. H. Bourges.

Les micro-organismes du typhus exanthématique et leur rôle étiologique, par S. Lewascheff. (*Archives des Sciences biologiques* publiées par l'Institut Impérial de médecine expérimentale de Saint-Pétersbourg, t. IX, n° 4.)

On sait qu'il existe déjà dans la littérature médicale un certain nombre de recherches portant sur le germe pathogène du typhus exanthématique. Hallier, Brautlecht, Ali Cohen, Moreau et Cochez, Hlava, Thoinot et Calmette, Lewascheff, Dubief et Brühl, ont isolé soit dans le sang, soit dans les viscères de malades atteints de typhus exanthématique, divers micro-organismes. La description de la plupart des microbes isolés se rapporte à des microcoques (diplocoques surtout).

M. Lewascheff a eu l'occasion d'étudier bactériologiquement 158 cas de typhus exanthématique et il est arrivé à cette conclusion que l'agent pathogène de cette maladie est un microcoque spécial appelé *micrococcus exanthematicus*.

Ce microcoque se développe de préférence dans le sang des malades. C'est en prélevant le sang avec une seringue de Pravaz dans une veine de l'avant-bras, par la méthode de Straus, que M. Lewascheff a pu mettre en évidence et cultiver ce micro-organisme.

Dans le sang, par l'examen direct au microscope, il est difficile à bien voir, et se montre sous forme de petits corpuscules tout à fait ronds, fortement réfringents et très fins et qui donnent, suivant les variations de la distance focale, des reflets verdâtres. Ces corpuscules

sont ou bien séparés, ou réunis deux à deux, ou même forment des chaînettes. Ils semblent être munis de cils déliés, de filaments extrêmement fins.

Lorsqu'on sème avec les précautions voulues une goutte de sang de typhique sur un tube de gélose ordinaire, il se développe dans la strie rouge laissée par le fil de platine des taches d'un gris blanchâtre qui augmentent et occupent d'ordinaire au bout de quelques jours le trajet de la piqûre. Ces cultures se développent à 37° et aussi à 18°—20°. Les cultures sur gélatine donnent sur le trajet de la piqûre une strie d'un gris blanchâtre avec formation d'un entonnoir de liquéfaction. Dans le bouillon, il se forme d'abord un trouble, puis le liquide s'éclaircit avec formation d'un précipité abondant au fond du tube.

L'examen au microscope de ces diverses cultures montre des cocci extrêmement petits, d'aspect légèrement granuleux, ayant parfois un prolongement spirilliforme, d'une longueur plus ou moins grande et serpentant rapidement comme le spirille du typhus à rechute. Ces cocci se colorent bien par une solution aqueuse saturée et chaude de bleu de méthylène ou de fuchsine. Leur diamètre varie de 0,2 μ à 0,5 μ suivant l'âge de la culture. L'auteur se réserve d'étudier leur action sur des animaux.

La période de la maladie pendant laquelle on isole du sang le plus facilement ce micrococcus est celle de l'acmé du typhus exanthématique. Les cultures apparaissent relativement assez vite, au bout de 2 à 8 jours, et se développent plus ou moins abondamment. Pendant la défervescence, toute tentative de culture reste souvent stérile. M. Lewascheff a isolé le même micro-organisme de la sécrétion conjonctivale des typhiques. Il se base, pour établir la spécificité de ce microcoque, sur le fait qu'il peut revêtir, à un certain stade de son développement, l'aspect d'éléments munis de prolongements ou de cils.

M. Lewascheff pense d'ailleurs que les micro-organismes décrits déjà en France par MM. Courtis et Combemale, Dubief et Brühl, en Russie par M. Lioubimow et Matchinsky ne constituent qu'une seule et même entité microbienne. Il propose de lui donner le nom de *Micrococcus exanthematicus* et recommande, ainsi que nous l'avons déjà dit, pour faciliter le diagnostic et pour isoler ce micro-organisme, le procédé des ensemencements faits avec le sang veineux.

Ainsi que l'auteur le fait remarquer, et bien que le typhus exanthématique semble être le partage de l'homme seulement, l'expérimentation sur les animaux permettra peut-être d'affirmer la spécificité du micro-organisme isolé, en le différenciant plus sûrement qu'il ne l'est actuellement des microcoques déjà connus. R. Wurtz.

Le Gérant : G. Masson.

MÉMOIRES ORIGINAUX

I

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE LA TUBERCULOSE PAR INGESTION

(NOUVEAUX FAITS POUR SERVIR A LA DISTINCTION DES BACILLES DE LA TUBERCULOSE HUMAINE ET AVIAIRE)

Par I. **STRAUS**

Le débat continue à rester ouvert sur la différentiation du bacille de la tuberculose de l'homme et des mammifères d'avec celui de la tuberculose des oiseaux. Les expériences que je vais relater sur les effets de l'introduction dans les voies digestives des cultures des deux tuberculoses, chez le cobaye et le lapin, contribueront à apporter, je pense, un élément nouveau à l'appui de cette distinction.

On sait que la tuberculose chez les gallinacés (poules, faisans) porte de préférence sur l'appareil digestif et ses annexes (intestins, foie, rate, péritoine), avec intégrité presque constante des poumons; cette localisation des lésions semble bien indiquer que le tube digestif est, chez ces animaux, la principale porte d'entrée du virus.

On pensait que la maladie était produite chez les poules par une infection venant de l'homme; Devilliers et Lenglen, Johne, Zschokke, M. Nocard signalèrent des épidémies de tuberculose parmi les poules de basse-cour dont le gardien se trouvait être phtisique et croyaient qu'elles avaient été

contaminées en avalant les crachats répandus par le malade.

En 1888, je communiquai au congrès de la tuberculose les résultats d'expériences faites en collaboration avec M. Wurtz sur l'infection des poules par l'ingestion de produits tuberculeux humains[1]. Sept jeunes poules et un coq furent soumis à l'ingestion, systématiquement répétée chaque jour, de crachats de phtisiques. Chacun de ces animaux recevait par jour un plein crachoir de crachats de tuberculeux, riches en bacilles; les crachats étaient mêlés à du pain trempé et les poules s'en nourrissaient avec avidité; on leur donnait en outre, mais moins souvent, une pâtée composée de farine et de poumons d'homme tuberculeux hachés menus. Les animaux étaient tenus sous un hangar spacieux de l'hôpital Saint-Antoine. La durée de l'ingestion quotidienne de crachats tuberculeux a varié entre six mois et une année. Tous les animaux demeurèrent en parfait état de santé; sacrifiés à diverses époques à partir du début de l'expérience, aucun ne révéla de traces de lésions tuberculeuses. Quatre de ces poules furent présentées vivantes, puis autopsiées devant les membres du Congrès pour la tuberculose; l'une d'entre-elles, en expérience depuis un an, avait ingéré au minimum pendant cette année cinquante kilogrammes de crachats tuberculeux!

Ces faits n'obtinrent qu'un accueil très réservé de la part d'un certain nombre de vétérinaires présents au Congrès. Cependant, à partir de ce moment, l'attention demeura attirée sur les rapports de la tuberculose humaine et aviaire, rapports que devaient approfondir bientôt les recherches de Rivolta, de Maffucci, de Koch, de Straus et Gamaleia, etc. Ces recherches ont presque exclusivement porté sur les caractères morphologiques et biologiques des cultures d'une part, d'autre part sur les effets des inoculations sous-cutanées, intra-vasculaires, intra-péritonéales, intra-pulmonaires des deux bacilles, chez les mammifères et chez les oiseaux. Il n'existe pas, à ma connaissance, de recherches faites d'une

1. Straus et Wurtz, Sur la résistance des poules à la tuberculose par ingestion (*Congrès pour l'étude de la tuberculose*), Paris, 1888, p. 328.

façon systématique, sur les effets de l'ingestion des deux bacilles chez le cobaye et le lapin. C'est une lacune que les expériences que je vais relater serviront à combler.

EXPÉRIENCES SUR LES COBAYES

I. *Tuberculose humaine.* — Je me suis servi de cultures récentes (âgées de trois à cinq semaines), de bacille humain, développées à la surface de bouillon glycériné. La culture, broyée finement dans un mortier, était délayée dans un peu de bouillon et injectée directement dans l'estomac des cobayes à l'aide d'une sonde en gomme (sonde uréthrale). Le manuel opératoire est facile; un aide maintient le cobayes et écarte les deux mâchoires au moyen de deux ficelles jetées, l'une sur les incisives supérieures, l'autre sur les incisives inférieures. On introduit le bec mousse de la sonde jusqu'au fond de l'arrière-bouche, de façon à ce qu'elle bute contre la colonne vertébrale, puis on fait cheminer la sonde en appuyant toujours le bec contre les parties osseuses. On est sûr ainsi de s'engager dans l'œsophage et de ne pas faire fausse route dans le larynx.

Voici la relation de quelques-unes de ces expériences.

Expérience I. — Le 20 février 1896, on introduit par la sonde dans l'estomac d'un cobaye la culture, très abondante, de tuberculose humaine développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné. Le cobaye pesait 580 grammes. L'animal maigrit progressivement. Le 18 mars, il pèse 530 grammes; le 5 mai, 450 grammes; le 17 juin, jour de sa mort, 430 grammes.

Dans les six premiers jours qui ont suivi l'ingestion, on recherche la présence des bacilles de la tuberculose dans les déjections de l'animal, en faisant des lamelles par la méthode de Ziehl. Du premier au troisième jour, les bacilles s'y trouvaient facilement et en grande abondance, puis en plus petit nombre; à partir du sixième jour, les bacilles firent défaut, malgré le nombre assez grand (une vingtaine environ) de lamelles examinées. Plus tard, le 24 mai, les crottes montrèrent de nouveau la présence de bacilles, abondants, groupés en amas, en touffes serrées. Il en fut de même dans les crottes les jours suivants jusqu'au moment de la mort.

A l'autopsie, la rate est volumineuse, couverte de tubercules; le foie est sillonné de crevasses, comme ficelé et parsemé de tubercules et de

taches jaunes, de nécrose. Quelques rares granulations grises dans les poumons ; les ganglions bronchiques sont volumineux et sclérosés.

L'intestin grêle est rouge ; sur sa face externe, par transparence à travers la séreuse, on aperçoit un semis assez rare de granulations tuberculeuses jaunâtres, qui semblent développées dans l'épaisseur de la paroi intestinale ; sur la face muqueuse de l'intestin, ces tubercules sont beaucoup moins visibles, et il n'existe pas d'ulcération. La muqueuse du cæcum, au contraire, est parsemée de nombreux tubercules ulcérés à fond rougeâtre. Quelques tubercules sur la muqueuse du commencement du côlon. L'estomac, sur sa face muqueuse aussi bien qu'extérieurement, est tout à fait normal.

Dans le frottis des tubercules de l'intestin grêle, du cæcum, de la rate et du foie, nombreux bacilles de la tuberculose.

Exp. II. — Le 10 février 1896, on injecte par la sonde, dans l'estomac d'un cobaye pesant 600 grammes, la culture de tuberculose humaine très abondante développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné.

L'animal maigrit progressivement. Le 21 mars, il pèse 570 grammes ; le 9 mai, 540 grammes ; le 22 mai, 395 grammes ; le 23 mai, il est trouvé mort. Les bacilles de la tuberculose avaient pu être décelés dans ses excréments pendant les neuf premiers jours qui ont suivi l'ingestion virulente ; puis ils cessèrent d'y apparaître jusqu'au 9 mai, où on en constata quelques-uns, sur une dizaine de lamelles ; les jours suivants, les bacilles devinrent de plus en plus nombreux, sous forme de touffes serrées ; ils y persistent jusqu'au moment de la mort.

A l'autopsie, la rate est volumineuse, remplie de tubercules, ainsi que le foie. Les poumons contiennent un semis peu abondant de granulations grises. Les ganglions mésentériques, depuis le rebord inférieur de l'estomac jusqu'à l'entrée du bassin, sont énormes, de la dimension d'un gros pois à celle d'une noisette, caséo-fibreux. La muqueuse de l'estomac paraît saine, sauf un ulcère d'apparence folliculaire, gros comme une tête d'épingle, sur la grosse tubérosité. L'intestin grêle, à sa partie inférieure, est parsemé de tubercules grisâtres, que l'on voit surtout par transparence à travers la séreuse. La muqueuse du cæcum est criblée, dans toute son étendue, de tubercules la plupart ulcérés, rappelant les ulcères tuberculeux de l'intestin des phtisiques ; en un point du cæcum, on trouve une sorte de poche scléro-caséeuse, avec un contenu jaunâtre, puriforme. Le côlon, sur toute sa longueur, est parsemé de tubercules saillants, grisâtres, dont plusieurs en voie d'ulcération. Le rectum est normal.

Exp. III. — Le 8 mai 1896, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un cobaye très gros, pesant 720 grammes, un quart de ballon de culture de tuberculose humaine. L'injection est faite trop brusquement et il y

a reflux d'une partie du liquide par le nez; la sonde retirée, l'animal respire mal et tousse pendant quelques instants, puis se remet. Le 4 juin, il met bas un petit bien portant et qui tette. Le 14 juin, le cobaye meurt très amaigri. Poids, 420 grammes. A l'autopsie, rate rouge, très volumineuse, avec quelques rares tubercules, ainsi que sur le foie. L'estomac est sain; l'intestin grêle est rempli de liquide, sa surface séreuse est rouge, congestionnée, mais ne présente aucun tubercule. Il en est de même du cæcum et du gros intestin, qui sont normaux. Mais les deux poumons sont remplis d'énormes noyaux d'hépatisation caséeuse; il s'agit là manifestement de foyers de pneumonie caséeuse développée par suite de l'aspiration du liquide chargé de bacilles de la tuberculose.—J'ai relaté cette expérience pour montrer les résultats d'une fausse manœuvre pendant l'injection par la sonde et les lésions qu'entraîne la pénétration dans les bronches du liquide virulent.

Tuberculose aviaire. — Expérience I. — Le 3 juillet 1890, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un cobaye pesant 560 grammes, 3 centimètres cubes d'une émulsion épaisse de culture de tuberculose aviaire sur bouillon glycériné. Les jours suivants, sur des lamelles faites avec le frottis des excréments et colorées par la méthode de Ziehl, on constate la présence de bacilles de la tuberculose. Le 8 juillet, on introduit dans l'estomac une nouvelle dose de culture aviaire. Les bacilles, qui avaient disparu dans les excréments, y réapparaissent très abondants d'abord, puis de plus en plus rares; le 20 juillet, il n'était plus possible d'en retrouver, malgré le nombre assez grand de lamelles examinées. Poids de l'animal, 555 grammes.

Le 28 juillet, le cobaye pèse 580 grammes; il a donc plutôt engraissé que maigri. On le sacrifie : l'estomac, l'intestin grêle, le cæcum, le gros intestin sont parfaitement normaux, ainsi que le foie, la rate et les poumons. Pas de bacilles dans les frottis de ces divers organes.

Exp. II. — Le 3 juillet 1896, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un cobaye pesant 580 grammes, 3 centimètres cubes d'une émulsion épaisse de culture de tuberculose aviaire. Le 8 juillet, nouvelle injection d'une même dose. Le 28 juillet, il est bien portant et pèse 570 grammes; ses excréments ne contenaient plus de bacilles. On lui injecte une troisième fois, par la sonde, une quantité énorme (le contenu d'un fort ballon) d'une culture aviaire sur bouillon glycériné, très vivace et en pleine végétation. Au bout de huit jours, les bacilles, d'abord très abondants, avaient de nouveau disparu dans les excréments. Le 3 octobre, ce cobaye pèse 530 grammes; il est sacrifié; l'estomac, les intestins, la rate, le foie, les poumons sont absolument sains. Pas de bacilles dans le frottis des organes.

Exp. III. — Un cobaye pesant 530 grammes reçoit, le 3 juillet, une

injection intra-stomacale de 3 centimètres cube d'une forte émulsion de culture aviaire. Comme pour le cobaye précédent, cette injection est renouvelée le 8 juillet, et le 28 juillet où on lui introduit encore dans l'estomac tout le contenu d'un ballon de culture. Il est sacrifié le 3 octobre, en bon état, pesant 610 grammes. A l'autopsie, l'estomac est trouvé absolument sain, ainsi que le rectum et le gros intestin. Quelques tubercules jaunâtres, de la grosseur d'une tête d'épingle, sur l'intestin grêle et sur le cæcum, visibles par la face externe, à travers la séreuse intacte; sur la face muqueuse, ces tubercules sont visibles aussi, mais moins facilement; à leur niveau, la muqueuse est épaissie, mais non ulcérée. Rate, foie, poumons sains. Pas de bacilles dans le frottis de la rate ni du foie. Les excréments, examinés le jour même et plusieurs jours avant la mise à mort de l'animal, ne renfermaient pas de bacilles.

Exp. IV. — Un cobaye du poids de 540 grammes reçoit, à partir du 3 juillet, les mêmes injections intra-stomacales de culture aviaire que les cobayes n°s 2 et 3. Il est sacrifié, bien portant en apparence, avec un poids de 580 grammes, le 30 octobre. A l'autopsie, le poumon est criblé de tubercules gris; la rate est très volumineuse, parsemée de nodules tuberculeux; foie sain en apparence. Gros ganglion fibro-caséeux vers le hile du foie. Pas la moindre lésion de l'estomac, de l'intestin grêle, du cæcum ni du gros intestin. Il est très probable que l'animal a été infecté par la voie pulmonaire, à la suite de la pénétration d'un peu de culture dans les voies aériennes.

Exp. V. — Le 18 juin, un jeune cobaye reçoit, en injection par la sonde dans l'estomac, une très forte quantité (toute la culture développée sur un ballon) de bacilles aviaires. On note au moment de l'injection le reflux d'une partie du liquide par le nez. Près de quatre mois plus tard, le 12 octobre, il paraît bien portant; on le sacrifie.

Les deux poumons sont remplis d'énormes abcès formés de pus diffluent, crémeux, riche en bacilles. Le foie et la rate sont sains d'apparence, ainsi que les intestins et l'estomac; quelques rares bacilles dans le frottis de la rate. L'infection a sans doute aussi eu lieu, dans ce cas par la pénétration d'un peu de liquide bacillifère dans les voies respiratoires.

Exp. VI. — Le 19 mars 1896, un cobaye pesant 600 grammes reçoit, par la sonde, dans l'estomac 15 centimètres cubes d'une émulsion très épaisse de culture aviaire. Le 5 mai, il pèse 660 grammes. Le 7 mai, nouvelle introduction dans l'estomac d'une quantité assez abondante de culture aviaire. Le 22 mai, l'animal a encore engraissé, il pèse 700 grammes; le 4 juin, 730 grammes; le 15 octobre, 730 grammes. Il est sacrifié ce même jour. Tous les organes sont absolument sains; aucune lésion de l'estomac ni des intestins, pas de bacilles dans le frottis de la rate ni du foie.

Exp. VII. — Le 19 mars, un cobaye, pesant 620 grammes, reçoit dans l'estomac la culture aviaire développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné. Le 5 mai, il pèse 610 grammes. Le 7 mai, nouvelle introduction d'une quantité assez notable de culture. Le 22 mai, l'animal a engraissé, il pèse 620 grammes; le 4 juin, 620 grammes; le 18 juin, 670 grammes. On le sacrifie en pleine santé. L'estomac, les intestins, le cæcum, les ganglions sont absolument sains ainsi que les poumons. La rate est volumineuse, rouge, mesurant près de 3 centimètres de long sur 1 de large. Les frottis de cet organe ne révèlent pas la présence de bacilles.

On inocule néanmoins, le 4 juin, un fragment assez volumineux de la rate, finement broyé et délayé dans du bouillon, dans le péritoine d'une poule noire. Cette poule maigrit progressivement et meurt le 6 août. A l'autopsie, on trouve le péritoine, le foie et la rate de la poule criblés de tubercules. Ainsi la rate de ce cobaye, malgré le résultat négatif de l'examen des lamelles, contenait néanmoins des bacilles vivants, et ces bacilles avaient conservé les particularités du bacille aviaire : la virulence pour les poules.

Exp. VIII. — Le 7 juillet, un cobaye reçoit par la sonde, dans l'estomac, 3 centimètres cubes d'une émulsion épaisse de culture aviaire; le 8 juillet, on pratique une nouvelle injection d'une dose à peu près aussi forte; le 28 juillet, nouvelle injection intra-stomacale d'une dose extrêmement forte (toute la culture développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné). Le cobaye meurt le 30 septembre, très amaigri. A l'autopsie, l'estomac, les intestins grêle et gros, le cæcum paraissent entièrement sains. Ganglions scléreux très volumineux (comme une cerise) dans le mésentère. La rate est rouge, dure, très volumineuse, sans tubercules apparents. Quelques très rares et très fines granulations sur le foie. Plusieurs granulations disséminées dans les poumons. Mais ce qui frappe surtout, c'est une énorme nodosité caséeuse, suppurée, dans le pli inguinal gauche; dans l'aine à droite et dans l'aisselle à gauche, énormes ganglions scléreux; pas de ganglions appréciables dans l'aisselle droite; on fait des lamelles avec le pus de l'abcès de l'aine et on colore par le procédé de Ziehl. On y trouve des bacilles de la tuberculose extrêmement longs (occupant tout le champ du microscope et au delà), ramifiés, identiques aux bacilles filamenteux observés dans les cultures par Metchnikoff et Maffucci et que Ledoux-Lebard a récemment signalés chez le rat blanc infecté de tuberculose[1].

EXPÉRIENCES SUR LES LAPINS

I. *Tuberculose humaine*. — Expérience I. — Le 22 février 1896 on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un lapin, la culture très abondante

1. Ledoux-Lebard. Sur la tuberculose du rat blanc (*Arch. de méd. expérim.* 1896, p. 149).

de tuberculose humaine développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné. Ce lapin pèse 2400 grammes. Le 18 mars, il pèse 2650 grammes; le 5 mai, 3000 grammes; le 22 mai, 3070 grammes; le 20 juin, 3300 grammes; le 2 novembre, 3600 grammes; on le sacrifie ce même jour. A l'autopsie, dépôt de graisse extrêmement abondant autour des viscères. L'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin sont sains, ainsi que le cæcum proprement dit. Mais sur la partie du cæcum avoisinant l'abouchement de l'intestin grêle (*sacculus rotundus*) on aperçoit un semis de granulations tuberculeuses assez nombreuses, blanc jaunâtres, mieux visibles par la face séreuse que par la surface muqueuse, qui est épaissie.

L'appendice vermiforme, dans les deux tiers de son étendue à partir de son fond, est également parsemé de nombreux petits tubercules. Le frottis du contenu semi-liquide de ces tubercules renferme des bacilles. Rate assez volumineuse, mais saine, pas de bacilles dans les frottis, non plus que dans ceux du foie. Poumons sains. Ganglions mésentériques et bronchiques sains également.

Exp. II. — Le 8 mai 1896, un lapin pesant 2220 grammes reçoit par la sonde, dans l'estomac, la culture humaine développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné. Le 13 octobre, le lapin est très gras et pèse 2950 grammes. On le sacrifie. Tous les organes sont sains, sauf un semis de très fines granulations et deux tubercules plus volumineux, jaunâtres, de la grosseur d'un grain de mil, sur l'appendice vermiforme. Pas de bacilles dans les frottis des organes.

II. *Tuberculose aviaire.* — Expérience I. — Le 19 mars, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un lapin pesant 2050 grammes, une quantité très forte de culture aviaire (la culture développée à la surface de deux ballons). Le 4 juin, le lapin pèse 2550 grammes. Le 28 juillet, il reçoit une nouvelle injection intra-stomacale d'une très forte quantité de bacilles aviaires. Il est sacrifié le 10 octobre, très gras, pesant 2650 grammes. L'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin sont normaux. A l'entrée du cæcum (*sacculus rotundus*) quelques granulations tuberculeuses. Le cæcum proprement dit est normal, mais l'appendice vermiforme, dans toute sa longueur (10 centimètres) est épaissi et semé de petits tubercules assez nombreux, renfermant des bacilles. Rate et foie sains, leur frottis ne révèle pas de bacilles. Poumons sains.

Exp. II. — Le 21 mars, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un lapin pesant 2 000 grammes, la culture aviaire développée à la surface d'un ballon de bouillon glycériné. Le 28 juillet, le lapin pèse 2 500 grammes; on lui injecte dans l'estomac une nouvelle dose très forte de culture aviaire. Il est sacrifié le 10 octobre, pesant 2700 grammes. A l'autopsie, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin sont sains. A l'entrée du cæcum (*sacculus rotundus*) et sur l'appendice vermiforme,

semis de petites granulations tuberculeuses, assez riches en bacilles. Les autres organes, foie, rate, poumon, sont sains et leur frottis ne contient pas de bacilles.

Ces expériences mettent en lumière un certain nombre de particularités instructives au point de vue de la distinction des bacilles de la tuberculose humaine et aviaire, et aussi au point de vue plus général de la tuberculose expérimentale par ingestion de produits tuberculeux. On voit que chez les cobayes, l'introduction dans l'estomac d'une seule dose, très forte il est vrai, de culture de tuberculose humaine rend sûrement ces animaux tuberculeux. Ils maigrissent régulièrement et progressivement et succombent dans l'espace de six semaines à trois mois, ayant perdu le quart ou le tiers de leur poids. La mort a donc lieu aussi sûrement et plus rapidement que par l'inoculation sous-cutanée. Les lésions portent principalement sur le cæcum, dont la muqueuse est parsemée de tubercules ulcérés; le côlon et l'extrémité inférieure de l'intestin grêle présentent aussi des tubercules, mais en plus petit nombre, quelques-uns en voie d'ulcération. L'estomac et l'intestin grêle sont intacts dans presque tous les cas. Cette localisation élective sur le cæcum s'explique par les dimensions considérables de cette poche chez le cobaye, et par la stagnation qu'y éprouvent les matières fécales. Les ganglions mésentériques sont extrêmement volumineux, sclércux ou fibro-caséeux. La rate, le foie, souvent aussi les poumons contiennent des tubercules.

La recherche des bacilles dans les excréments des cobayes révèle quelques données intéressantes. Les bacilles de la tuberculose peuvent être décelés dans les frottis des excréments dans les huit à dix jours qui suivent l'ingestion de la culture; très abondants d'abord, ils se montrent de plus en plus rares et disparaissent généralement vers le huitième jour. Pendant un mois environ, ils continuent à faire défaut; puis ils apparaissent de nouveau, de plus en plus abondants, non plus isolés comme au début, mais d'ordinaire groupés en touffes, en véritables buissons, jusqu'au moment de la mort. Les bacilles que l'on trouve dans les excréments dans les premiers jours qui suivent l'ingestion de la culture ne sont évi-

demment autres que les bacilles introduits et évacués au dehors avec les fèces. Ceux qui apparaissent plus tard, que l'on rencontre jusqu'au moment de la mort et qui offrent souvent un groupement spécial en amas et en touffes, proviennent au contraire des ulcérations tuberculeuses développées sur le tube digestif.

Le cobaye est beaucoup plus résistant à l'ingestion de cultures de tuberculose aviaire, même quand les doses introduites dans l'estomac sont beaucoup plus considérables et répétées à divers intervalles. Au lieu de maigrir progressivement, comme à la suite de l'ingestion de bacilles humains, les cobayes conservent leur poids ou engraissent. Si on les sacrifie au bout de trois à quatre mois, le plus souvent on ne trouve aucune lésion ni du tube digestif ni des autres viscères; les animaux ont supporté, sans en être aucunement éprouvés, l'ingestion répétée de doses très considérables de bacilles aviaires. Quelquefois, on constate quelques petits tubercules clairsemés sur le cæcum, l'intestin grêle. Plus rarement encore on observe des lésions tuberculeuses généralisées au foie, à la rate et aux poumons avec nombreux bacilles. Ces bacilles ont néanmoins conservé les propriétés des bacilles aviaires, car des fragments de ces organes, inoculés à la poule, la rendent tuberculeuse. Quelques jours après l'ingestion de la culture, les bacilles disparaissent dans les excréments, pour n'y plus reparaître, ce qui est l'indice de l'absence d'ulcérations tuberculeuses du tube digestif.

Chez le lapin, les différences entre les effets de l'ingestion des deux cultures sont beaucoup moins accusées que chez le cobaye. D'une façon générale, l'ingestion unique ou répétée de doses même très considérables de culture aussi bien humaine qu'aviaire ne retentit pas pendant longtemps sur l'état général de l'animal, qui continue à engraisser. Quand on le sacrifie, au bout de trois à quatre mois, on ne trouve généralement d'autre lésion qu'une éruption plus ou moins abondante de petits tubercules, exclusivement localisée sur le cæcum et dans deux portions seulement de cet organe : au niveau de l'abouchement de l'intestin grêle dans le cæcum (*sacculus rotundus*) et sur l'appendice vermiforme. Ces deux

portions du cæcum sont, comme l'on sait, très riches en follicules lymphatiques, qui forment à ce niveau une couche presque continue sous la muqueuse[1].

1. J'ai aussi fait, sur le cobaye, quelques expériences d'infection morveuse par la voie stomacale, que je mentionnerai ici à titre de documents. On sait que plusieurs vétérinaires pensent que les chevaux contractent surtout la morve par la voie digestive, en avalant des aliments ou des liquides souillés par le contage morveux. Pour vérifier cette donnée sur le cobaye, j'ai fait les expériences suivantes :

Expérience I. — Le 13 juin 1896, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un cobaye, deux tubes de bouillon de culture récente (âgée de trois jours) de morve, dont la virulence avait été éprouvée par l'inoculation intra-péritonéale chez un cobaye mâle. Le lendemain, on lui injecte la même quantité de la même culture. Aucun symptôme ne se manifeste les jours suivants. Le 25 juin, l'animal est sacrifié et ne présente aucune lésion.

Exp. II. — Le 15 juin, un petit cobaye reçoit en injection par la sonde, dans l'estomac, le contenu de cinq tubes de bouillon de culture récente et virulente de morve. Deux jours après, on lui introduit par la sonde dans l'estomac la culture (âgée de six jours), prélevée sur six pommes de terre. L'animal continue à se bien porter. Sacrifié au bout de quinze jours, il ne présente aucune lésion.

Exp. III. — 22 juin. On laisse jeûner deux cobayes pendant trente-six heures, espérant ainsi faciliter l'absorption, puis on leur injecte dans l'estomac à chacun quatre tubes de culture (en bouillon) virulente de la morve. Ils continuent à se bien porter, et quand on les sacrifie, au bout de trois semaines, on ne constate aucune lésion.

Exp. IV. — Le 18 juillet, on introduit par la sonde, dans l'estomac d'un petit cobaye, à jeun depuis deux jours, des testicules morveux de cobaye finement triturés et délayés dans de l'eau. L'animal était encore en parfait état de santé et avait beaucoup grossi le 7 septembre; il est sacrifié. Aucune lésion à l'autopsie.

— Ces expériences paraissent établir que les cobayes sont très réfractaires à l'infection morveuse par la voie digestive; mais je me garderai bien de conclure de ces faits à ce qui peut se passer chez le cheval.

II

ÉTUDE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE SUR QUELQUES TYPES NOUVEAUX DE TEIGNES EXOTIQUES

Par M. **Paul COURMONT**

Interne des hôpitaux de Lyon, préparateur à la Faculté de médecine.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE M. LE PROFESSEUR ARLOING ET DE LA CLINIQUE DE L'ANTIQUAILLE)

PLANCHE VI

L'occasion de ce travail nous a été fournie par l'Exposition coloniale de Lyon en 1894. Les expositions coloniales sont souvent en même temps de véritables expositions pathologiques, surtout lorsque les lésions fortuitement rassemblées sont à la fois aussi extérieures et aussi répandues que les affections cutanées, et que les sujets d'étude sont des exotiques prédisposés plus que tous autres au développement de ces maladies par leur vie antérieure et leur agglomération momentanée. Notre champ d'étude a été le village des nègres sénégalais comptant près de 200 habitants, dont plusieurs ont été traités à la clinique dermatologique de l'Antiquaille où nous avions alors l'honneur d'être l'interne du professeur Gailleton. Les difficultés matérielles d'investigation nous ont empêché d'observer la totalité de ces sujets et de faire sur eux une statistique rigoureuse; cela ne diminue pas, croyons-nous, l'intérêt de nos résultats positifs, et laisse à cette étude l'originalité d'un facile voyage scientifique en plein Sénégal.

Les lésions qu'il nous a été donné d'observer sont surtout des lésions tricophytiques du cuir chevelu; nous avons eu

ainsi l'occasion d'explorer un côté peu connu de la distribution géographique des champignons parasites de l'homme, de vérifier dans des conditions spéciales la question de la pluralité des tricophytons, et enfin d'aborder un point de la pathologie cutanée des races nègres et de leur résistance aux affections parasitaires.

La question de la pluralité des tricophytons est désormais assise sur des bases solides ; mais l'étude de leur distribution géographique est encore à faire presque en entier. Sans vouloir résumer, même dans leurs grandes lignes, les travaux de Sabouraud sur ces deux questions, nous devons rappeler les divisions fondamentales qu'il a établies et qui sont désormais classiques [1]. Du chapitre des tricophyties on doit séparer la « teigne tondante spéciale de Gruby », caractérisée par une évolution clinique spéciale et causée par le microsporum Audouini qui n'est pas un tricophyton. Parmi les autres teignes tondantes il faut individualiser toute une série d'espèces spéciales, caractérisées encore plus par la morphologie de leur parasite causal que par leur évolution clinique. Le tricophyton présente en effet des variétés nombreuses dont les deux types principaux sont : 1° les tricophytons endothrix, siégeant uniquement à l'intérieur du cheveu malade, et d'origine humaine ; 2° les tricophytons ectothrix, siégeant aussi à l'extérieur du cheveu et d'origine animale. Ces deux types eux-mêmes présentent des variétés, distinguées principalement par leurs caractères en culture sur des milieux identiques et toujours comparables. « Il n'est pas possible, dit Blanchard [2], de douter actuellement non seulement de la pluralité, mais même de la multiplicité des tricophytons. »

Quant à la question, si intéressante au point de vue de la pathologie générale, de la distribution géographique de ces nombreuses espèces et du microsporum Audouini, nous n'avons que des données fort incomplètes, mais déjà extrêmement curieuses quant à leur localisation inexpliquée.

Les variétés rencontrées en France par Sabouraud n'ont

1. *Les tricophyties humaines*. Sabouraud, Th. de Paris, 1894.
2. *Tr. de path. générale*. Bouchard, t. II, p. 898.

pas toutes été retrouvées par les dermatologistes étrangers et en tout cas jamais avec la même fréquence. Un récent travail de Mibelli (de Parme) a contribué à éclaircir ce point [1]. Le microsporum Audouini, si répandu en France, est totalement inconnu en Italie, tandis que certaines espèces, rares à Paris, telles que le tricophyton megalosporon du chien (?), à cultures rouge violet, sont très fréquentes en Italie. Nous savons de même qu'en Allemagne les tondantes sont généralement bénignes alors qu'elles sont plus graves en France.

C'est au point qu'au dernier congrès allemand de dermatologie, Krösnig a contesté la distinction de Sabouraud en tricophyties à grosses spores et à petites spores (M. Audouini), faute d'avoir pu observer des cas de cette dernière; et Ullmann a simplement admis la possibilité de la dualité des deux espèces [2].

Quant aux tricophyties des pays chauds, nos connaissances sont encore plus restreintes malgré leur extrême diffusion chez les habitants de ces régions. On n'en n'a encore signalé que deux ou trois types; nous allons les passer rapidement en revue pour pouvoir les distinguer de ceux que nous avons étudiés.

La plus connue est la teigne imbriquée de Patrick Manson, très répandue chez les indigènes des îles du Pacifique et spécialement des îles Fidji; c'est le *tokelau* de Fox et de Bonnafy. C'est une tricophytie cutanée, sèche, circinée, en cercles plus ou moins concentriques, à tendance très extensive, mais n'envahissant jamais les poils. Le mycélium que l'on trouve dans les squames est régulièrement cloisonné, non sporulé: on n'a pas réussi à le cultiver.

Un cas de teigne du Soudan a été étudié par Sabouraud [3]. Le sujet portait des placards cutanés sous-épidermiques circinés, renfermant du mycélium à peine sporulé, de longues cellules de 18 μ environ entre-croisées en tous sens. Les cultures de ce parasite présentent des couleurs variées : sur gélose au moût de bière, mamelon en forme de fruit de

1. Mibelli, *Ann. de Dermat.*, octobre 1895.
2. Ullmann, *Ann. de Dermat.*, 1896, p. 408.
3. Sabouraud, *loc. cit.*

cyprès, de couleur noir violet; sur milieu d'épreuve de Sabouraud (gélose maltosée) le cône est violet lilas clair; sur gélose lactosée, c'est un bouquet blanc très petit, posé sur une aréole jaune serin entourée d'un cercle jaune pâle humide. Une autre forme de tricophytie pigmentée de Panama est signalée par Sabouraud, mais on n'en connaît pas le parasite. Enfin pour Blanchard la Pinta d'Amérique serait causée par un tricophyton ectothrix non cultivé.

Tel est le bilan de nos connaissances sur la distribution géographique des tricophytons et spécialement des espèces exotiques. On voit combien ces dernières sont peu connues; deux ou trois formes seulement ont été étudiées dans leurs grandes lignes; rien n'a été signalé sur les affections du cuir chevelu des nègres, et l'on est actuellement dans l'impossibilité de répondre aux questions suivantes: Quelle est la fréquence et la diffusion des maladies cutanées parasitaires chez les habitants des pays chauds; quelles différences d'aspect ou d'évolution impriment à ces maladies des conditions de climat, de terrain et d'hygiène si différentes des nôtres; enfin quelles espèces cryptogamiques se développent dans ces régions? sont-elles identiques aux nôtres ou différentes d'elles? les espèces françaises notamment existent-elles sous les tropiques ou sont-elles remplacées par des formes plus vivaces et mieux adaptées aux conditions extérieures?

Les conclusions d'une étude comparée sur ce point ne sauraient manquer d'intérêt au double point de vue de l'hygiène et de la pathologie générale.

Nous avons voulu dans ce travail contribuer à ces conclusions en montrant la fréquence des tricophyties du cuir chevelu chez les indigènes sénégalais, en étudiant le mode d'évolution de parasites connus ou inconnus sur ce terrain spécial; enfin en cultivant, à côté de formes cryptogamiques bien connues en France, quelques espèces nouvelles et non encore décrites[1].

Notre étude est donc à la fois clinique et expérimentale.

1. Deux de ces Sénégalais ont été présentés par nous au *Congrès de Dermatologie de Lyon* en 1894. Nos cultures ont été présentées à la *Société des sciences médicales* (5 juin 1895).

I. — ÉTUDE CLINIQUE

Le champ ouvert à nos investigations a été le village des nègres sénégalais dont la plupart avaient comme origine Dakar ou Saint-Louis, un certain nombre cependant venant de l'intérieur de notre colonie. Cette population exotique se composait exactement de cent quatre-vingt-cinq indigènes sur lesquels vingt à vingt-cinq enfants de un à quatorze ans. Il ne nous a pas été possible de les examiner tous en détail et minutieusement; plusieurs cas ont dû passer pour nous inaperçus, mais d'autres ont été soumis à un examen prolongé à la clinique de l'Antiquaille [1]. Ce qui frappait au premier abord, c'était la fréquence des maladies du cuir chevelu parmi cette population. Presque tous les adultes étaient porteurs de petites plaques d'alopécie dues à des lésions parasitaires de l'enfance, et il y avait très peu d'enfants qui ne fussent atteints d'impétigo ou d'eczéma séborrhéique associé à des lésions cryptogamiques plus ou moins masquées.

Les causes de cette fréquence tiennent sans doute aux mauvaises conditions où vivent ces exotiques et aussi à la malpropreté absolue de leurs enfants dès que ceux-ci peuvent se traîner sur le sol. Mais il est aussi, croyons-nous, une cause constante de diffusion des maladies parasitaires dans leur hygiène du cuir chevelu. Ils rasent tous les mois la tête de leurs enfants à partir d'un certain âge, et cette opération, si elle supprime une toison toujours épaisse et souillée, crée des portes d'entrée multiples et propage la contagion. L'indigène chargé des fonctions de perruquier les exécute en effet avec un grand couteau à lame plus ou moins tranchante qui inocule presque à coup sûr les cryptogames parasites, passant indistinctement sur toutes les têtes saines et malades. Au reste, ces peuplades s'inquiètent fort peu de pareilles lésions, et ceux que j'ai pu interroger sur ce point m'ont affirmé que tous avaient des croûtes et des plaques alopé-

1. Voir pour l'état sanitaire de la colonie : DRON, Compte rendu du service méd. de l'Exposition de Lyon, 1894 (*Lyon médical*, 1895).

ciques dans leur enfance, fait dont témoigne d'ailleurs l'examen des têtes d'adultes, comme nous l'avons signalé.

Malgré cette fréquence des lésions du cuir chevelu chez le nègre, les cas que nous avons pu observer en détail ne sont pas très nombreux, plusieurs d'entre eux s'étant soustraits à notre examen et beaucoup étant porteurs de lésions compliquées rendant difficile l'étude de la lésion parasitaire probablement associée. Nous verrons qu'au point de vue clinique, des maladies causées par des champignons différents présentaient souvent le même aspect grâce à l'ancienneté, la diffusion ou la complication des lésions.

Voici brièvement résumées les observations des cas les plus intéressants; elles concernent toutes des teignes du cuir chevelu observées chez des enfants. Nous n'avons pas eu l'occasion de constater de tricophytie de la barbe (celle-ci est rare d'ailleurs chez ces indigènes) et n'avons pas recherché les tricophyties cutanées dont aucun fait typique ne s'est présenté à nous.

Observation I. — Semba Ouada, 13 ans, jeune nègre d'aspect robuste et vigoureux. Son cuir chevelu montre des lésions très visibles et très accusées qui ont débuté il y a longtemps. Sa tête, au lieu d'être noire, est presque entièrement blanche, d'un blanc éclatant; elle est en effet couverte d'une épaisse couche de squames nacrés, presque brillants, grasses, très adhérentes au cuir chevelu. De cette calotte d'un blanc d'argent émergent des cheveux noirs, luisants, mais rares et gênés dans leur développement et leur groupement. Au lieu d'être groupés en touffes formant les grains de poivre caractéristiques, ils sont disséminés, irrégulièrement espacés, semés comme au hasard et laissant entre eux des espaces alopéciques irréguliers et couverts de squames. En somme la chute des cheveux a porté irrégulièrement sur toute la surface de la tête, les laissant également clairsemés partout sans former les zones arrondies ou polycycliques qu'on retrouve souvent dans les teignes surtout au début. Les cheveux qui persistent sont couchés, gênés par le développement de la couche squameuse; beaucoup sont minces, atrophiés ou enroulés sur eux-mêmes; enfin des cheveux cassés, nettement malades, se distinguent en assez grand nombre. Ceux-ci doivent être cherchés, car ils sont demeurés gros, noirs, solides et ne diffèrent des autres que par leur longueur; le tronçon de cheveux dépasse de quelques millimètres seulement, et se trouve souvent dissimulé sous la couche blanche. Le malade a été vu par nous au début et à la fin de son séjour, à quatre mois d'intervalle. La seconde fois les squames étaient

moins nombreuses; le cuir chevelu était presque nettoyé, mais dépouillé de la plus grande partie de ses cheveux. Les poils malades cassés étaient plus rares et se trouvaient difficilement en dehors des points encore couverts de squames. En somme, la lésion était en voie de guérison, soit à cause de l'hygiène un peu moins défectueuse, soit surtout à cause de l'âge du malade. Mais l'alopécie était définitive, et le tiers au moins des cheveux était détruit sans tendance à la réparation.

L'examen du cheveu malade fournit les renseignements suivants. Il est solide, on peut l'arracher en entier avec le bulbe pileux. Son aspect extérieur à la loupe ne présente rien d'anormal. Chauffé dans la potasse à 40 p. 100, il ne présente rien de particulier au premier abord, même après une dissociation légère; il faut chauffer à plusieurs reprises, écraser le poil sous la lamelle, le dissocier complètement pour voir le parasite. Celui-ci se présente sous forme exclusive de mycélium sporulé. Les filaments sont nombreux, flexueux, recourbés en tous sens et formant de véritables écheveaux. Ils sont très longs traversant souvent tout le champ de la préparation; émettent des branches latérales et se bifurquent, mais ils ne semblent pas se trifurquer.

Tous ces filaments sont égaux de diamètre, minces, réfringents, brillants au premier abord et sans contour net; en abaissant la vis micrométrique on distingue des cloisons transversales qui le partagent en cellules dont la longueur égale deux fois la largeur, et présentent à leur centre de petites granulations noires, ce qui forme des cellules claires à centre brun. Il nous a été impossible, dans tous les examens des cheveux de ce malade de voir autre chose que ce fin mycélium endothrix; nous n'avons jamais rencontré de spores ni à l'intérieur, ni à l'extérieur du poil. L'examen des squames ne nous a rien révélé.

En résumé : *maladie atypique du cuir chevelu, caractérisée par une épaisse couche de squames blanches, par une alopécie généralisée, définitive, en clairières, par des cheveux malades cassés un peu au-dessus de leur émergence, noirs, résistants, ne présentant pas de formes sporulées, mais seulement un fin mycélium flexueux parcourant le centre du poil.*

Obs. II. — Semba Gaye, 13 ans, sain, robuste, visage régulier. La chevelure est propre, luisante et présente seulement dissimulées, sous l'épaisseur des poils groupés et frisés par touffes, trois ou quatre plaques tricophytiques dont la plus grande ne dépasse pas le diamètre d'une pièce de deux francs. Ces plaques sont blanches, couvertes de squames facilement soulevées par le grattage. De ces squames émergent des cheveux minces, grêles, noirs, et, en les arrachant avec une pince, on enlève en même temps des fragments de poils malades, totalement gris terne et dépigmentés, assez fragiles. Nous avons revu plusieurs fois ce

sujet dans l'espace de quatre mois; les plaques ne présentaient ni amélioration sensible, ni tendance à l'extension rapide.

En examinant un de ces poils au microscope après dissociation dans la potasse, on voit de longues files de spores arrondies, égales entre elles, très nombreuses et masquant totalement en certains points la substance du cheveu. Elles sont toutes à son intérieur, aucune n'est autour de lui. De plus, ces chaînes sont résistantes et, même en écrasant le cheveu, ne se fragmentent pas facilement.

Il s'agit donc d'un tricophyton endothrix à mycélium sporulé en chaînes résistantes ayant causé une tricophytie bénigne.

Obs. III. — Makann, 9 ans. Le cuir chevelu présente chez ce nègre un aspect analogue à celui de S. Ouada (obs. I). La tête est couverte d'une épaisse couche de squames grisâtres, grasses, qui masquent et gênent les cheveux. Ceux-ci sont d'ailleurs bien diminués de nombre; leur chute s'est faite non pas par plaques mais d'une façon diffuse et irrégulière. Ceux qui émergent de la couche grisâtre sont entravés dans leur développement, couchés, entortillés, disséminés au hasard. On ne voit pas autre chose au premier abord; mais en arrachant quelques-uns de ces cheveux et des squames, on entraîne à la fois plusieurs petits poils malades, décolorés, gris terne, cassés un peu au-dessus de leur émergence; ils paraissent volumineux car ils sont enveloppés d'une gaine grisâtre également. Le malade a été vu par nous quelque temps après, la tête rasée; les squames ont presque toutes été enlevées, mais d'autres sont en voie de formation; l'épiderme est rosé et s'exfolie facilement.

Le cheveu malade, cassé, gris terne, présente l'aspect classique (à la loupe et au microscope après dissociation) des cheveux de la *tondante rebelle de Gruby-Sabouraud*. Il est tout entier entouré d'une couche de petites spores réfringentes, régulières, disposées non en files, mais en mosaïque; paraissant être aussi dans l'intérieur du cheveu, mais en réalité groupées en dehors de lui et lui formant une gaine dont les différents plans se distinguent en élevant ou abaissant la vis micrométrique.

Obs. IV. — Buita, petite négresse de 4 ans. Elle est entretenue dans un état de propreté suffisant; sa tête est rasée, mais n'en montre pas moins cinq ou six plaques de la grandeur d'une pièce de un franc. Ces plaques sont légèrement surélevées par formation de squames blanches, moyennement adhérentes, facilement rendues plus évidentes par un léger raclage. Les cheveux en ces points paraissent normaux, mais bien plus rares. En épilant au hasard dans les squames on entraîne chaque fois plusieurs cheveux cassés gris terne, absolument analogues à ceux de l'obs. III. L'*examen microscopique* révèle l'aspect et le groupement typique des *spores du microsporum Audouini.*

Il s'agit donc dans ces deux cas de teigne tondante de Gruby-Sabourand.

Obs. V. — E. Faye, 10 ans. La tête est totalement couverte, comme dans plusieurs des cas précédents, d'une véritable calotte blanc grisâtre de squames accumulées en certains points en véritables placards. Les cheveux sont encore abondants, mais décimés par zones d'alopécie irrégulières bien visibles.

L'examen que nous faisons est trop rapide pour chercher les cheveux malades cassés. Quelques cheveux épilés un peu au hasard donnent les résultats suivants : cheveu noir, solide, difficile à dissocier par la potasse.

Examen microscopique. — On voit de très nombreuses chaînes de spores arrondies, égales entre elles. Ces chaînes sont toutes à l'intérieur du cheveu, sont résistantes et ne se fragmentent pas facilement.

Il s'agit donc d'un second cas de tricophyton endothrix à chaînes résistantes.

Obs. VI. — Enfant âgé de 6 mois, présente sur la tête trois cercles bien nets formés par une surélévation de l'épiderme en bourrelet sur les bords tandis que le centre desquame un peu.

Revu au bout de trois mois, il présente une vaste plaque irrégulière difficile à étudier sur une tête rasée et sur un enfant; la plupart des cheveux sont bombés ou cassés, les autres émergent d'un petit cône surélevé; le fragment qui pointe paraît plus gros que les cheveux ambiants de la zone saine.

L'examen microscopique des squames n'a rien montré de spécial, de même pour les quelques cheveux qu'on a pu enlever. Dans une seule préparation de cheveu on voit six à huit très grosses spores ovoïdes réfringentes, à double contour, insuffisantes pour que nous puissions poursuivre l'étude de ce cas.

A part ces six cas, nous en avons observé quelques autres où l'aspect clinique était toujours celui de lésions diffuses avec squames grisâtres très abondantes et plaques d'alopécie irrégulières; mais l'examen du cheveu n'a pu être fait pour venir confirmer le diagnostic.

En résumé, les tricophyties de ces nègres sénégalais sont caractérisées au point de vue clinique par leur fréquence et par leur gravité puisqu'elles entraînent souvent une alopécie partielle chez l'adulte.

Le plus souvent elles sont diffuses, généralisées à tout le

cuir chevelu par l'extension et la confluence des foyers morbides. Elles présentent alors une épaisse couche de squames épidermiques et, comme dit Kaposi, « un aspect semblable à celui qu'on observe dans l'eczéma squameux, le pityriasis du cuir chevelu, le psoriasis de la même région, ou à celui du favus une fois nettoyé ». Les cas que nous avons étudiés, s'ils peuvent se rapprocher les uns des autres par leur aspect clinique, peuvent, au point de vue de l'examen du cheveu, se classer en trois groupes :

1° *Deux cas de tondante rebelle de Gruby-Sabouraud* (Makam (obs. III) et Binta (obs. IV).

2° *Deux cas de tondante à tricophyton endothrix*, d'aspect classique avec spores en files résistantes (S. Gaye, (obs. II) et E. Faye, obs. V).

3° *Un cas absolument atypique*, caractérisé au point de vue clinique par la généralisation et la diffusion des lésions sans régularité, par l'aspect du cheveu malade gros, noir, cassé seulement à plusieurs millimètres au-dessus de son émergence, et au point de vue microscopique par la seule présence d'un fin mycélium non sporulé à l'intérieur du cheveu.

Nous verrons que l'étude expérimentale (cultures et inoculations) complète et confirme cette division.

II. — ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

A) CULTURES. — Celles-ci ont été pratiquées selon le mode ordinaire pour les champignons parasites; nous avons employé les différents milieux liquides et surtout solides usités en bactériologie; mais chacune de nos espèces a été transportée et cultivée pendant plusieurs générations sur gélose sucrée (mannite ou maltose[1]) selon la formule du milieu d'épreuve de Sabouraud :

Eau	100
Gélose.	1,40
Peptone.	0,50 à 0,80
Sucre	3,80

1. La maltose dont nous nous sommes servi est celle de l'usine de Creil, qui a été employée par Sabouraud pour ses recherches.

Nos résultats sont donc absolument comparables à ceux des auteurs qui ont employé le même milieu. Nous nous sommes servi également de matras à fond plat, laissant aux cultures leur complète liberté de développement. Les températures fixes auxquelles nous avons soumis nos cultures ont été 18°, 25° et 37°. On verra sur plusieurs de nos types quelle est l'importance de la notion exacte de la température pour les variations considérables de leur aspect et de leur couleur.

Les cultures que nous avons ainsi obtenues par l'ensemencement des cheveux correspondent aux trois groupes qui séparaient cliniquement l'examen microscopique du poil. Les ensemencements sont restés sans résultats ou n'ont donné lieu qu'au développement d'impuretés dans les cas V et VI; aussi ne reste-t-il que quatre cas positifs, ceux des quatre premières observations à répartir en trois catégories.

I. — *Cultures répondant aux deux cas de tondante rebelle* (obs. III et IV). — Les cultures des cheveux de Makam et de Binta nous ont donné les aspects absolument classiques du *microscoporum Audouini.*

Au début : touffe de duvet à longs rayons irradiés dans tous les sens. Plus tard et sur tous les milieux : culture blanche, plate, non surélevée, si ce n'est un léger point central; très abondante sur gélose peptonée où elle est d'un blanc éclatant avec large expansion périphérique et en profondeur; moins exubérante en surface sur milieu maltosé où la coloration est d'un blanc moins éclatant. Liquéfaction de la gélatine. Développement lent et maigre sur pomme de terre où les cultures sont rouges recouvertes d'un grêle duvet blanchâtre. En somme, tous les caractères du microscoporum Audouini avec cette particularité que les cultures nous ont paru plus vivaces encore que d'ordinaire et nous ont donné des résultats positifs constants à l'inoculation sur l'animal.

II. — *Cultures répondant au cas de tricophyton endothrix à spores en chaînes résistantes* (S. Gaye, obs. II). — Les cultures de ce type ont été obtenues avec la plus grande facilité par ensemencement sur milieux solides de fragments de cheveux gris ternes et cassants. Elles présentent des carac-

tères extrêmement curieux par leurs variations, non seulement selon les milieux, mais surtout selon les températures où nous avons suivi leur développement.

Leur couleur varie assez facilement du blanc pur au jaune et au rouge franc, à mesure que l'on élève la température du milieu. Nous nous sommes assuré naturellement que ces variations ne tenaient nullement au développement par symbiose d'impuretés ou de commensaux, et nous verrons qu'il faut éliminer cette hypothèse pour expliquer les changement de forme et de couleur constatés.

Milieux solides. Gélose simple. A 18° sur simple gélose peptonée les cultures sont formées par de petits cônes de substance jaune citron ou jaune d'or nettement accuminés, entourés d'une zone plate périphérique, blanchâtre et poudreuse d'emblée, tandis que le sommet reste assez longtemps mort et sans poudre ni duvet.

A 25° la coloration se fonce et devient franchement rouge; les cultures développées par ensemencement de fragments de cheveux à cette température forment de petits boutons, un peu plissés et mûriformes, ressemblant à de petits fruits rouge cerise. Cette coloration vive pâlit bientôt par le développement de duvet blanc à la périphérie et envahissant le bouton central sans jamais le masquer complètement.

La partie périphérique et profonde de la culture dans l'épaisseur de la gélose forme une zone peu développée de duvet court et serré.

A 37° ces caractères s'effacent; on a une culture jaune grisâtre, pauvre, sèche, de surface mate à peine poudreuse, plissée par des sillons divergents assez régulièrement depuis le sommet du cône aplati.

Sur gélose mannitée les cultures se développent bien plus abondamment, avec un duvet plus long, de coloration d'un blanc pur.

Les plus caractéristiques sont celles qui poussent à la température de 18° ou 20°; elles se présentent sous forme d'une masse très applatie, séparée en secteurs plus ou moins réguliers par quelques sillons seulement et recouverte par un mince duvet blanc; dans la profondeur de la gélose les rayons

divergents sont longs, ramifiés, très vigoureux (v. fig. IV).

A 25°, même aspect, mais duvet plus blanc et plus long, culture plus régulière.

A 37°, culture peu développée, mais très régulière, formant un petit cône aplati jaune clair, lisse, sans duvet, et partagé en six ou huit secteurs réguliers par des sillons.

Sur milieu d'épreuve maltosé les cultures ressemblent beaucoup aux précédentes, du moins aux températures ordinaires, la coloration restant toujours sous la dépendance de la chaleur.

A 18°, culture sous forme de cône à peine surélevé, presque plate, d'un blanc jaunâtre, duveteuse, partagée en secteurs par des sillons.

A 25° culture plus acuminée au centre, partagée en secteurs; la partie surélevée reste rouge franc, tandis que la périphérie se couvre d'un léger duvet blanc.

A 37°, culture d'abord conique, et acuminée, puis se creusant au centre d'un profond cratère irrégulier; de ses bords partent des secteurs bien plus nombreux qu'aux températures basses; enfin la coloration est d'un rouge sombre intense qui ne pâlit qu'à la longue par une légère poudre grisâtre. L'ensemble de la culture se développe abondamment, et les rayons qui plongent dans la gélose sont longs et vigoureux.

Sur gélatine les cultures sont d'un développement moyen, peu duveteuses, jaunâtres, liquéfiant le milieu.

Sur pomme de terre, petites touffes légèrement surélevées d'un duvet très court, blanc jaunâtre. La coloration peut d'ailleurs varier, si l'on élève la température, du blanc jaunâtre à la teinte orangée presque rouge en certains points.

En bouillon le développement se fait lentement, sous forme de touffes de duvet très serré à filaments assez longs.

La vitalité de toutes ces cultures ne présente rien d'anormal sur milieux solides où elles vivent trois mois environ à une température peu élevée ; sur pomme de terre nous avons pu réensemencer des cultures âgées de deux mois, ce qui n'est pas la règle.

Le commensalisme habituel des tricophytons nous a pas

paru évident dans l'étude de ces diverses formes ; nous avons trouvé les touffes blanches isolées poussant sur des cultures pures en apparence comme pour le type suivant.

Les cultures de ce type sont donc remarquables surtout par les *variations de leur coloration* selon les températures, s'échelonnant du blanc et du jaune pâle, à l'orangé et au rouge. Ces variations ne peuvent être attribuées au développement d'un commensal qui pousserait plus ou moins selon la température sous forme d'un duvet blanc marquant, à des degrés divers, la coloration de la culture mère.

C'est en effet sur milieux peptonés que nous avons vu les cultures jaunes ou orangées les plus typiques, sans aucun duvet blanc surajouté, tandis que ce sont les milieux sucrés et la gélose maltosée qui nous ont fourni les cultures duveteuses et d'un blanc éclatant. On sait que c'est l'inverse qui se passe pour le développement des commensaux, auxquels les milieux peptonés sont favorables, tandis que les milieux sucrés favorisent les tricophytons.

D'ailleurs la masse même de nos cultures est toujours formée d'une substance jaune foncée, ou rouge, très résistante et qui est évidemment la culture du tricophyton ; cette masse, toujours colorée, se recouvre ou non d'un duvet blanc plus ou moins luxuriant, masquant la coloration centrale. Celui-ci est dû simplement au développement variable des tiges sporifères, selon la température. Les formes rouges ou jaunes, sans duvet, développées à haute température ou sur milieu faiblement sucré, sont en somme des formes de souffrance, où le champignon végète sans pouvoir produire d'hyphes sporifères.

Quoi qu'il en soit, les caractères des cultures du type II peuvent se résumer ainsi malgré leurs variations : *cultures toujours surélevées, souvent coniques et dans ce cas partagées régulièrement en secteurs par des sillons, jamais cratériformes à 20° de couleur variant du blanc et du blanc jaunâtre à l'orangé et au rouge, selon les conditions de température.*

III. — *Cultures répondant au tricophyton endothrix purement mycélien, non sporulé.* — Les cultures de l'obs. I. (S. Ouada) nous ont donné les formes suivantes.

Milieux solides. Sur gélose simple à 18° ou 25°, la culture présente l'aspect d'une masse luxuriante de pâte de carton jaune très pâle ou blanche, formant des circonvolutions multiples contournées en tous sens, séparées par des sillons et parfaitement analogues à la surface d'un hémisphère cérébral. Cette surface est lisse, humide et luisante, et ne devient légèrement poudreuse que si le milieu est très sec.

La face postérieure de la culture présente des concavités inverses et montre peu de duvet s'enfonçant dans le milieu nutritif. Les bords, au contraire, s'étendent à la périphérie par une auréole d'un duvet très serré, à pointes peu allongées, tout entier plongé dans le milieu nutritif; tel est l'aspect de la culture en tubes. Sur matras à fond plat, elle s'étend davantage en largeur, occupe facilement la surface d'une pièce de cinq francs, et au delà à une température élevée. De plus la culture est plus régulière, présente un bouton central souvent assez large, surélevé, plissé, et d'où partent de nombreux sillons qui partagent le reste de la surface végétante en nombreux secteurs; mais la surface est toujours humide et la zone périphérique formée d'un duvet très serré.

Sur gélose mannitée l'aspect est tout différent. La culture en matras se développe d'abord sous forme d'un petit mamelon très blanc, légèrement duveteux ; au bout d'un mois ce mamelon s'est creusé profondément, tandis que les bords se sont redressés et ont fini par donner une large cupule très creusée au centre, dont les bords intérieurs et extérieurs sont à peu près à pic, et de surface poudreuse blanche. Autour de cette cupule se développe lentement une zone de duvet très serré, et dont les arborescences sont constituées, non par de fins rayons, mais par de larges prolongements étalés comme des feuilles de fougère (v. fig. 11). Les cultures vieilles finissent par se craqueler et devenir brunâtres.

Sur milieu d'épreuve (gélose maltosée), les cultures sont d'abord absolument analogues aux précédentes : petit mamelon blanc poudreux qui se creuse en cupule; mais au bout de quelques semaines cette cupule se plisse sur ses bords et envoie par sa face externe qui ne reste pas taillée à pic, huit

ou dix contreforts, séparés par des sillons qui s'enfoncent dans la gélose. La teinte devient bientôt brun jaunâtre (couleur croûte de pain), toujours légèrement poudreuse (v. fig. II).

La zone périphérique est plus large que sur milieu mannité ; les rayons qui émergent en partie, formant une aréole autour du mamelon central, sont plus élancés, mais toujours rameux.

A la température de 37° ces cultures prennent un développement deux ou trois fois supérieur à celui qu'elles ont à 18° ou 25° ; leur surface présente le même aspect, mais le mamelon central cupuliforme s'aplatit beaucoup et l'ensemble des secteurs est moins régulier.

Sur gélatine le champignon se développe sous forme de boules blanches, légèrement duveteuses, qui s'enfoncent en liquéfiant.

Sur pomme de terre les cultures ressemblent beaucoup à celles de la gélose simple, mais sont bien moins exubérantes; elles forment de petits mamelons contournés, palissés, parfois creusés en cupules très régulières avec contreforts périphériques. Leur surface est toujours de couleur jaune très pâle, ou blanche, humide et luisante, à moins que le milieu ne soit trop sec; dans ce cas la culture se couvre d'une très légère poudre blanche.

Milieux liquides. Sur bouillon sucré les cultures forment des boules d'un duvet extrêmement serré, à filaments très courts, ne se développant pas très abondamment.

Malgré l'apparente diversité de leurs formes, les cultures sur milieu solide se ramènent toutes à un même type à tendance cratériforme, et leurs caractères peuvent se résumer ainsi : *cultures toujours surélevées, à tendance cupuliforme avec ou sans contreforts périphériques, finissant par se plisser et se craqueler, sèches et poudreuses sur milieu sucré, humides et luisantes sur milieu peptoné, de couleur paille ou blanchâtre dans tous les cas ; de variations de couleur ou de forme peu accusées avec des températures variant de 15° à 37°.*

Commensalisme. — La présence d'un *commensal* a été facile à mettre en évidence sur nos cultures un peu âgées et sur milieu non sucré, ainsi que l'a montré Sabouraud pour

les espèces françaises. On voit au bout de quelques semaines. sur des cultures très pures en apparence, à surface vernissée, luisante (gélose simple), apparaître de petites touffes de duvet d'un blanc éclatant qui progressent peu et n'ont pas de tendance à se réunir les unes aux autres sur les cultures primitivement pures; mais certaines d'entre elles peuvent se développer conjointement à celles du commensal, et leur surface devient alors blanche, duveteuse.

Sur milieu d'épreuve les cultures du commensal se présentent sous l'aspect d'un petit mamelon blanc central, parfois lui-même accuminé, parfois un peu déprimé au centre et entouré d'une large auréole blanche, cotonneuse, de un centimètre et demi en moyenne; dans la profondeur du milieu nutritif les rayons périphériques sont encore plus étendus, formant une troisième zone (v. fig. III). Jamais le centre de ces cultures n'a présenté les scissures et les contreforts des cultures du champignon porteur de ce commensal, et elles ne peuvent être confondues, d'autant que ce dernier est toujours d'un blanc éclatant. Enfin le duvet blanc, qui forme l'aréole périphérique, n'est pas formé de rayons fins et rectilignes, mais de brins analogues à des brins de mousse, sinueux, ramifiés, d'aspect cotonneux. Ces caractères le rapprochent d'une des formes les plus communes de commensal trouvée par Sabouraud sur les espèces tricophytiques françaises, et il est curieux de voir un tricophyton atypique d'origine exotique présenter le même commensalisme que les tricophytons typiques parisiens.

B) Inoculations. — Avec les trois types de cultures que nous avons séparés, nous avons reproduit sur l'animal des *teignes expérimentales*, preuve de leurs propriétés pathogènes. Nous avons inoculé chaque type sur les espèces suivantes; rat, cobaye, lapin, cheval, et les résultats ont été presque constamment positifs; nous l'attribuons au mode d'inoculation et aussi à la grande vitalité de ces espèces exotiques; voici le manuel opératoire que nous avons constamment employé: section des poils sur une certaine étendue, scarifications au bistouri comme pour une vaccinisation, application de fragments de cultures sur agar étendus et frottés sur le trait de

scarifications. Ce procédé est évidemment plus sûr que l'inoculation par simple piqûre.

1) *Inoculations du microsporum Audouini d'origine exotique.* — Nous avons montré dans un précédent travail[1] la possibilité de reproduire sur le cobaye, le lapin, le cheval, la teigne expérimentale avec des échantillons français ou exotiques de ce parasite. Nos résultats ont été concluants surtout, avec nos cultures d'origine exotique.

Sur le *cobaye* la lésion devient visible au bout de huit jours, s'étend sous forme d'une petite plaque plus ou moins arrondie, atteignant au maximum la grandeur d'une pièce de un franc, complètement dépouillée de poils, couverte de petites squames d'un blanc brillant; elle évolue en un mois, et, au bout de cette date, les poils commencent à repousser.

Sur le *lapin* nous n'avons obtenu que des lésions très discrètes ; la chute des poils ne s'étend pas au delà du diamètre d'une pièce de dix sous et s'arrête au bout de trois semaines ; la peau sous-jacente est rouge, érythémateuse les premiers jours.

Sur le *cheval* la lésion s'établit très lentement. Ce n'est qu'au bout de trois semaines qu'elle est nettement accusée sous forme d'une traînée grisâtre avec squames blanches et chute des poils sur deux ou trois millimètres le long du trait d'inoculation. La guérison de cette lésion très localisée s'effectue en six semaines environ.

2) *Inoculations des cultures du type II.* — (Endothrix à cultures blanches).

Cette espèce nous a donné des résultats souvent négatifs et des lésions peu étendues.

Cobaye. Sur cinq animaux inoculés, trois seulement ont présenté une tricophytie ordinaire bénigne évoluant en cinq semaines.

Lapin. Un seul animal a été inoculé et sans succès.

Cheval. Un seul essai a été fait. Au bout de huit jours quelques squames s'étaient développées le long de la scari-

1. Société de Biologie, juin 1896. *De l'inoculabilité du microsporum Audouini*, par Paul Courmont.

fication, très visibles après le quinzième jour, disparues au bout de cinq semaines.

3) *Inoculations avec les cultures du type III.* — (Exclusivement mycélien dans le cheveu, à cultures cratériformes.

Les inoculations pratiquées avec cette espèce ont presque toujours été positives et, la teigne développée sur le cobaye était plus étendue et de plus longue durée qu'avec les espèces précédentes.

Cobaye. Deux animaux ont été inoculés. Chaque fois s'est développée en huit jours une plaque de squames d'un blanc éclatant avec chute des poils, envahissant rapidement la périphérie et atteignant rapidement un diamètre de trois ou quatre centimètres. Au bout d'un mois exactement la plaque ne s'étend plus, les squames sont tombées laissant une surface lisse où quelques poils commencent à repousser. La réparation est complète quinze jours après.

Lapin. Sur cet animal l'inoculation pratiquée une fois a donné à peine quelques squames avec chute des poils pendant huit jours.

Rat. Un rat d'égout inoculé n'a présenté que quelques petites squames jaunâtres de nature fort douteuse.

Cheval. Lésion discrète, identique de forme et d'allure à celle que nous ont donnée les cultures précédentes.

Le résultat de toutes ces inoculations le plus souvent positives, assez étendues sur le cobaye, très discrètes sur le cheval et le lapin, apportent la preuve du pouvoir pathogène des espèces étudiées et montrent aussi leur analogie avec les teignes expérimentales bénignes obtenues sur le cobaye avec les espèces endothrix françaises. Aucune espèce ne nous a donné des lésions de l'étendue et de la gravité de celles que produit le tricophyton ectothrix pyogène à cultures blanches poudreuses.

C) Mycologie. — Nos recherches mycologiques ont porté seulement sur les types II et III, cultivés en gouttes sur lamelles excavées ou en milieux solides sur boîtes de Petri qui étaient examinées une fois le duvet blanc bien développé.

Le *type II* (endothrix à cultures blanches ou polychromes) nous a montré les formes classiques : mycélium grêle

et régulier partagé en longs segments bien visibles; spores externes se développant en grand nombre sur les côtés des tiges mycéliennes dans les cultures en goutte de cinq ou six jours; enfin rarement spores terminales peu marquées, en grappes analogues à celles des *Bothrytis*[1]. Nous n'avons jamais observé de formes plus élevés.

Les cultures du *type III* (formes exclusivement mycéliennes dans les cheveux) ne nous ont jamais montré des figures de reproduction bien différenciées dans les liquides sucrés en goutte, ni sur les milieux solides maltosés où le duvet blanc, formé par les hyphes sporiférées, est toujours très court et très grêle. Le mycelium de cette espèce pousse très vigoureux, plus gros, à cellules plus larges que celles du type II. Mais en fait de spores, nous n'avons jamais observé par des examens répétés et attentifs que des spores isolées, grosses et très réfringentes. Celles-ci se présentent toujours à l'extrémité d'un filament mycélien terminal, simple ou bifurqué; le plus souvent elles sont isolées, rarement au nombre de deux, constituant alors comme le début d'une chaîne que nous n'avons jamais vue plus développée. Nous n'avons jamais observé de grappes, et la terminaison des filaments mycéliens par une ou deux spores isolées semble être la seule forme de reproduction visible.

Malgré l'insuffisance de ces recherches mycologiques, nous pouvons facilement classer nos types exotiques à côté des espèces connues.

Le *microsporum Audouini, d'origine sénégalaise*, ne diffère en rien des échantillons français que nous avons pu cultiver.

Quant aux cultures du type II et du type III, devons-nous les rattacher à des formes déjà décrites? Un examen rapide de la question va nous prouver qu'il faut en faire des types spéciaux.

Les cultures du type II présentent les formes acuminées décrites principalement par Sabouraud. Mais nous ne trou-

1. Nous avons parallèlement observé avec la plus grande facilité les grappes volumineuses qui se développent sur les cultures du tricophyton ectothrix du cheval.

vons dans aucune des descriptions publiées de type exactement semblable au nôtre. Il ne s'agit d'aucune des tricophyties exotiques dont nous avons donné une rapide vue d'ensemble, dont une seule a été cultivée donnant des cultures violettes et dont aucune ne concerne une lésion du cuir chevelu. Il ne s'agit pas non plus des cultures du type endothrix à mycélium fragile de Sabouraud, qui sont blanc crème et luxuriantes sur milieu d'épreuves et brunes plates, sur pomme de terre. D'ailleurs dans notre cas le mycélium sporulé dans le cheveu est résistant et non fragile, et les cultures du type endothrix résistant sont données par Sabouraud comme cratériformes.

Nous avons donc affaire dans notre cas à une espèce exotique spéciale.

Pour les cultures du type III, la question de classification est plus délicate. Certaines de ces cultures ressemblent à certaines formes d'achorion; mais l'examen du cheveu, l'absence d'éléments parasitaires autour de sa racine et de spores à son intérieur éloignent l'idée de favus. Les mêmes raisons font rejeter celle de tricophyton ectothrix. Quant aux tricophytons endothrix ils présentent toujours à l'intérieur du cheveu des chaînes d'éléments sporulés, et notre parasite ne montre que des formes absolument mycéliennes, à cellules minces et très allongées. Il est vrai que l'aspect de ses cultures sur milieu d'épreuve le rapproche des tricophytons, mais elles sont cratériformes alors que, d'après Sabouraud, ce sont les tricophytons à mycélium sporulé et fragile qui se développent sous cet aspect.

Nous pénsons donc pouvoir conclure que le *type III*, que nous avons décrit, est probablement un tricophyton, mais *absolument atypique* au triple point de vue des lésions qu'il produit sur le cuir chevelu, de son habitat exclusivement mycélien dans les cheveux, et de ses cultures.

CONCLUSIONS

I. — Au point de vue clinique, les tricophyties du cuir chevelu sont très fréquentes, quoique non encore décrites,

dans les pays exotiques et notamment chez les nègres du Sénégal. D'une façon générale les lésions se présentent surtout sous des formes diffuses et compliquées.

II. — Le microsporum Audouini (rencontré par nous dans deux cas sur six) est répandu au Sénégal et donne les lésions cliniques et les cultures classiques.

Ces cultures sont inoculables à l'animal et reproduisent une teigne expérimentale bénigne.

III. — La plupart des autres cas sont causés par des espèces tricophytiques différant des espèces françaises.

Nous avons isolé deux types nouveaux de tricophytons d'origine exotique.

a) Un tricophyton endothrix à mycélium sporulé, résistant; à cultures polymorphes et polychromes selon les températures, blanches et rayonnées sur milieu d'épreuve à 20°; produisant au début des lésions de petites plaques arrondies. (*Tricophyton endothrix, à cultures blanches duveteuses sur milieu d'épreuve et à* 20°, *mais polymorphes et polychromes selon la température.*)

b) Un tricophyton (?) atypique, endothrix, à l'état exclusivement mycélien non sporulé dans le cheveu, à cultures de tendance cupuliforme, jaune paille et humides sur gélose peptonée, blanches et sèches sur milieu d'épreuve; donnant difficilement des formes sporulées à l'examen mycologique, produisant sur le cuir chevelu des lésions graves disséminées. (*Tricophyton endothrix mycélien non sporulé, à cultures blanches cupuliformes sur milieu d'épreuve, a peu près identiques à toutes les températures.*

IV. — Ces deux variétés sont inoculables à l'animal.

V. — L'étude du commensalisme de la seconde variété montre une espèce commensale absolument semblable à l'une de celles décrites par Sabouraud à Paris et ces résultats confirment les conclusions de cet auteur sur le commensalisme des tricophytons.

VI. — La détermination exacte de la température du milieu est extrêmement importante pour la culture de certaines formes de tricophytons; les plus grandes variations

de couleur et de forme peuvent s'observer parallèlement aux variations thermiques.

EXPLICATION DE LA PLANCHE VI

Fig. 1. — Culture cupuliforme du *tricophyton* (?) *endothrix non sporulé* (*culture de deux mois sur gélose mannitée*).
Fig. 2. — Culture du même sur *gélose maltosée* (c. âgée de deux mois).
Fig. 3. — *Commensal* du même (culture âgée de deux mois, *gélose maltosée*.
Fig. 4. — *Tricophyton endothrix sporulé à cultures blanches duveteuses à 20*, *polymorphes et polychromes selon les températures* (culture de deux mois sur gélose maltosée à 20°).

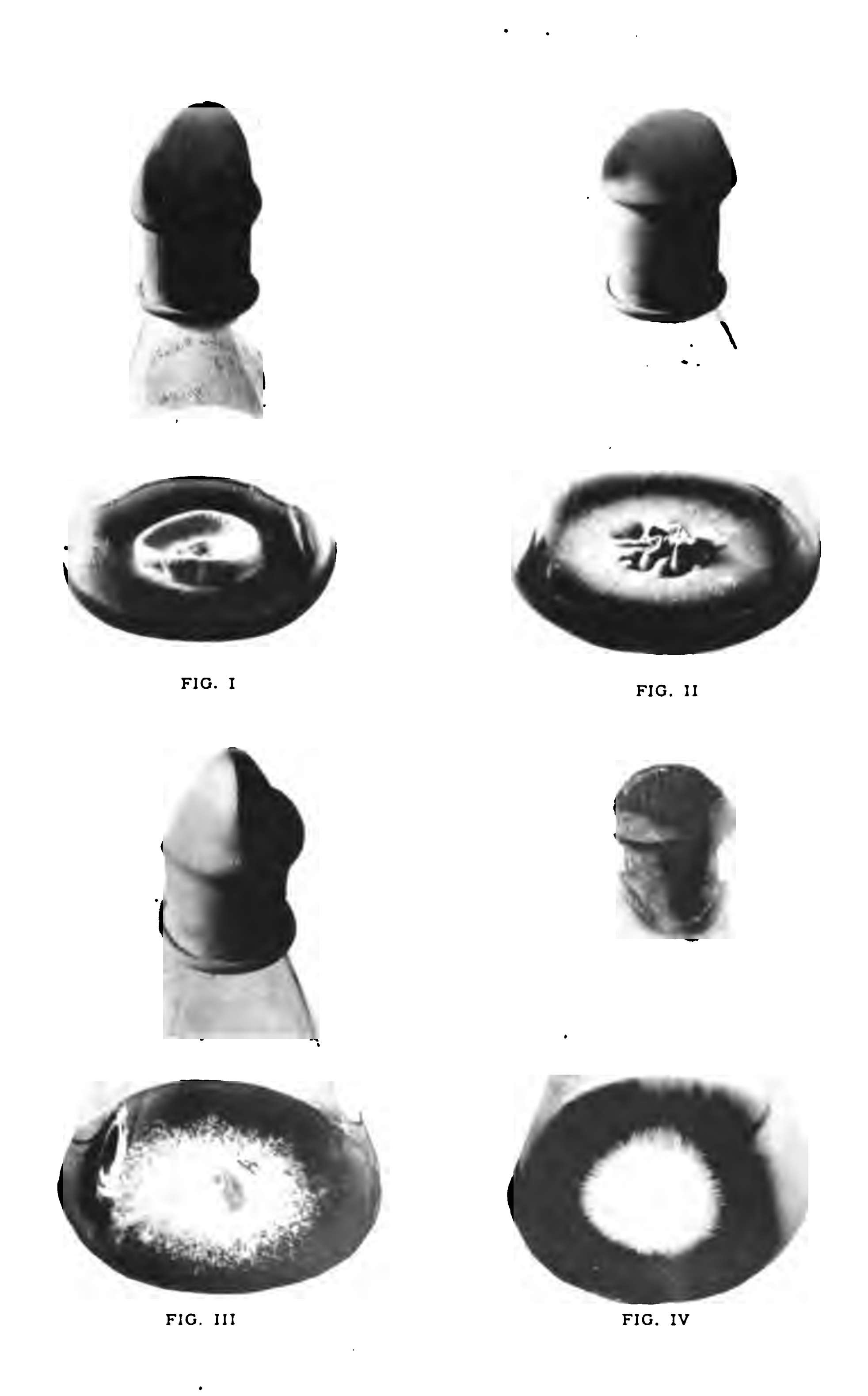


FIG. I

FIG. II

FIG. III

FIG. IV

III

DES LÉSIONS DE L'INTESTIN

DANS LES CAS DE HERNIE ÉTRANGLÉE ET D'ENGOUEMENT

PAR MM.

F.-J. BOSC et **Marc BLANC**

Professeur agrégé, Chargé de cours — Ex-interne provisoire
à la Faculté de médecine de Montpellier.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE)

PLANCHE VII

Au cours de recherches sur le passage des microbes à travers les parois de l'intestin étranglé ou engoué, nous avons été frappés de l'existence constante de certaines lésions et de leur importance dans le mécanisme de la pénétration microbienne.

Les auteurs qui se sont occupés de l'étude anatomo-pathologique de l'intestin hernié les ont passées sous silence ou n'ont fait que les signaler sans leur donner la valeur qu'elles nous paraissent mériter.

Nous avons surtout en vue le processus hémorrhagique qui se fait dans les diverses tuniques de l'intestin et le rapport étroit qui l'unit à un processus actif de dégénérescence.

Comme les hémorrhagies, grâce à leur siège surtout sous-péritonéal, frappent immédiatement le chirurgien, elles peuvent devenir pour lui une source sérieuse d'indications.

Nous avons étudié les lésions de l'étranglement et de l'engouement sur des pièces prélevées chez l'homme, au moment de l'opération[1], et sur des animaux auxquels on avait des étranglements ou des volvulus.

1. Ces pièces ont été recueillies dans le service de M. le professeur Forgue.

I. — ETUDES DES LÉSIONS CHEZ L'HOMME

1° *Examen macroscopique.* — Les lésions macroscopiques ont été bien étudiées par Nicaise, dans sa thèse inaugurale; les auteurs qui l'ont suivi se sont bornés à reproduire ses descriptions. D'une façon générale, les modifications de l'intestin portent sur la *couleur*, la *consistance* et le *contenu*, mais à un degré différent pour l'anse étranglée et pour le bout supérieur.

Au niveau de l'anse, la *coloration* uniforme ou marbrée va du rouge vineux ou brun au brun violacé et au brun noirâtre, suivant l'âge ou l'intensité de l'étranglement. Sur ce fond apparaissent de nombreuses *ecchymoses sous-péritonéales*. Ces ecchymoses sont disséminées partout, sous forme d'un pointillé inégal ou de taches de grandeur variable, depuis quelques millimètres jusqu'à un demi-centimètre de diamètre. Elles sont de couleur rougeâtre, marron, bleu ardoisé, noirâtre, mais elles ont l'aspect brillant, étant recouvertes par le péritoine; ce n'est que dans les cas où il s'est produit de l'inflammation de la séreuse que leur surface est terne et comme dépolie.

Ces ecchymoses siègent surtout sur le bord de l'intestin opposé au hile mésentérique, et sont plus prononcées au sommet de l'anse. Cependant, quand la compression est très énergique, il existe des taches ecchymotiques très marquées autour des points stricturés; c'est ce que nous avons observé dans un cas de hernie crurale du volume d'une châtaigne qui présentait un pincement latéral très énergique.

Les lésions peuvent dépasser l'ecchymose même volumineuse, et donner, sous l'apparence d'une plaque noirâtre, l'impression d'une hémorrhagie en masse qui aurait infiltré et dissocié les tissus jusqu'au péritoine.

Le *bout supérieur*, fortement dilaté en cæcum, présente, lorsque l'étranglement a persisté un laps de temps assez long, des ecchymoses assez nombreuses; mais au lieu de taches et de plaques hémorrhagiques, l'on ne constate, en général, qu'un fin pointillé brun sur le fond congestionné de la sur-

face de l'intestin. Le *bout inférieur* a conservé son apparence à peu près normale.

La *muqueuse* est, au début, rouge, comme dans les cas de forte hyperémie; elle présente un pointillé violacé qui peut aller jusqu'à l'ecchymose volumineuse. Plus tard, la coloration devient rouge groseille, rouge sombre, et on voit apparaître des ecchymoses brunes, noirâtres, plus étalées. La muqueuse est d'aspect humide, granuleuse, dépolie, et plus ou moins dépouillée jusqu'à la desquamation complète et à l'ulcération.

Il est intéressant d'étudier les foyers ecchymotiques sur des *coupes* de pièces fraîches ou placées pendant quelques heures dans l'alcool à 90°. Lorsque la lésion est peu avancée, on voit que les ecchymoses siègent dans l'épaisseur de la tunique musculaire longitudinale près du péritoine, et dans la muqueuse à la base des villosités ; elles forment des petits foyers d'un rouge brun, très foncés au centre et limités par des lisérés plus clairs dont les teintes vont en se dégradant jusqu'aux tissus voisins. Les foyers isolés sous-péritonéaux se suivent en chapelet le long de l'intestin. Dans le cas de lésions plus avancées on observe toutes les transitions entre ces foyers ecchymotiques et des hémorrhagies plus vastes, dissociantes, qui peuvent infiltrer toutes les tuniques, de la muqueuse à la séreuse.

Les modifications dans la *consistance* et le *volume* de l'anse suivent une marche parallèle à celles que nous venons d'étudier pour la coloration. Distendue et rénitente, au début, l'anse étranglée devient plate, molle, friable lorsque la coloration des taches passe au rouge noir; la perforation survient rapidement au niveau des plaques noirâtres les plus étendues, si l'obstacle persiste. Ces modifications de coloration, de consistance et de volume de l'anse sont en effet intimement liées aux phénomènes simultanés d'infiltration hémorrhagique et de nécrose.

Le *contenu* de l'anse subit les mêmes variations : des gaz abondants provoquent la distension de l'anse au début, et l'on trouve avec le gaz une assez grande quantité d'un liquide très fluide, presque incolore, grisâtre, avec peu ou pas de ma-

tières alvines; plus tard ou rapidement dans les cas plus graves, on trouve dans l'intestin une sorte de purée épaisse. rosée, sanguinolente ou franchement hémorrhagique.

Ces diverses modifications, depuis la striction jusqu'au stade ultime de perforation, se succèdent rapidement dès le moment où les taches ecchymotiques apparaissent. L'étude histologique que nous allons faire permettra de comprendre la rapidité de cette évolution.

2° *Examen histologique.* — La meilleure étude des lésions produites par l'étranglement herniaire a été faite par MM. Cornil et Tchistowich (*Arch. de méd. expér.*, 1889). D'après ces auteurs, il se produit au début, surtout de la stase sanguine avec mortification superficielle des parties atteintes; la muqueuse, dans presque toute son étendue, se dépouille de son épithélium, s'infiltre de leucocytes, et les glandes sont frappées de nécrose; parfois la couche glandulaire, complètement détruite, est remplacée par des îlots de tissu nécrosé. jaune verdâtre. La *muscularis mucosæ* demeure normale. cependant elle peut être détruite dans les points saillants. Le tissu sous-muqueux est formé de lacunes remplies de leucocytes et de globules rouges. Dans la musculeuse on note la dilatation des vaisseaux, et parfois, entre les fibres, une certaine diapédèse. On trouve encore, mais non d'une manière constante, une dégénérescence hyaline des fibres musculaires.

En somme, c'est la muqueuse et les couches superficielles qui sont les premières altérées, tuméfiées d'abord, puis détruites, par le fait de la stase sanguine; c'est le tissu sous-muqueux qui s'infiltre de leucocytes, tandis que les couches musculaires résistent facilement à l'invasion des cellules migratrices.

RECHERCHES PERSONNELLES

1° *Étude des lésions chez l'homme.* — Nous avons fait l'examen histologique de pièces provenant de quatre cas d'étranglement herniaire et d'un cas intéressant d'engouement; les fragments avaient été fixés immédiatement par

l'alcool absolu, le liquide de Müller, l'acide picrique ou le sublimé acétique. Nous avons examiné des parties prélevées sur divers points de l'anse et sur le bout supérieur.

Les lésions ont été différentes suivant l'âge et l'intensité de l'étranglement.

a) *Examen à un faible grossissement.* — La *muqueuse* présente des altérations variables. Dans les parties où les lésions sont *le moins marquées* macroscopiquement, l'épithélium persiste, mais en certains endroits il s'en va par plaques; cette dissociation de la muqueuse débute par une infiltration de leucocytes dans la partie sous-épithéliale de la villosité et dans l'intérieur même de l'épithélium. Dans les *points plus atteints*, l'épithélium est complètement abrasé; le tissu de la villosité a subi une infiltration leucocytique très prononcée; les glandes ont leurs cellules tuméfiées, vacuolisées, dissociées par places. Il existe en outre une dilatation très marquée des vaisseaux et des hémorrhagies capillaires disséminées, surtout à la base des villosités. Dans les *parties les plus lésées*, l'épithélium est détruit, le tissu des villosités est totalement nécrosé dans sa partie superficielle et gravement atteint dans la profondeur; l'infiltration leucocytique y est très serrée. Cette nécrose peut même dissocier complètement toute la villosité dont il ne reste que la partie centrale et les gros vaisseaux dilatés; la couche interglandulaire est le siège d'une diapédèse intense, les tubes glandulaires sont fragmentés et leurs cellules granuleuses et vacuolisées; par endroits, la glande est complètement nécrosée, et transformée en une masse granuleuse sans structure appréciable. Les vaisseaux sont triplés de volume, gorgés de sang, entourés d'une zone diapédétique de globules rouges et blancs; beaucoup sont rompus, et tout le long de la base des villosités, le tissu est infiltré de petits foyers hémorrhagiques; ces foyers se réunissent et forment des traînées ou des nappes qui débordent la *muscularis mucosæ* et se continuent dans la sous-muqueuse; le chylifère central est très dilaté, tortueux.

La *sous-muqueuse*, dans les parties les moins atteintes,

présente une infiltration leucocytique qui devient très intense dans les points les plus atteints; la *muscularis mucosæ* lui oppose d'abord une barrière relativement efficace, mais elle est repoussée, dissociée, complètement débordée, et participe au processus de nécrose de la muqueuse. La sous-muqueuse présente des lacunes volumineuses, formées par des dilatations vasculaires sanguines ou lympathiques, ou par la dilatation des lacunes conjonctives; ces lacunes dissocient cette couche et lui donnent l'aspect d'un tissu caverneux dont les espaces interfasciculaires sont gorgés de globules blancs. Les vaisseaux sanguins qui coupent la sous-muqueuse dans tous les sens sont dilatés au point d'occuper un bon tiers de la couche tout entière : les veines forment des dilatations ampullaires remarquables, des boudins ou d'énormes lacunes, et leurs parois sont plus ou moins dissociées; les artères sont dilatées, et nous avons vu, surtout dans la partie superficielle de la sous-muqueuse, leur lumière obstruée par des *thromboses*. A côté de cette forte dilatation vasculaire qui établit de larges communications entre la muqueuse et la sous-muqueuse, nous devons signaler la rupture fréquente des vaisseaux dans les lacunes conjonctives et la formation d'une infiltration hémorrhagique bien plus marquée que dans la muqueuse. En certains points, qui correspondent aux parties les plus gravement lésées, on trouve une hémorrhagie en nappe qui communique largement avec les hémorrhagies de la muqueuse de la région glandulaire principalement, à travers les mailles conjonctives dissociées, rompues grâce à la nécrose avancée du tissu de la sous-muqueuse. Les follicules clos sont entourés de vaisseaux sanguins et lymphatiques dilatés, tortueux, et dans leurs intérieurs on constate l'augmentation de cellules mobiles et une dilatation générale des vaisseaux.

Au niveau de la *musculaire*, on est frappé, dans les points même peu atteints, de l'importance prise par le plexus vasculaire qui sépare cette couche de la sous-muqueuse; la dilatation des vaisseaux donne un aspect lacunaire à cette région. et la diapédèse y est intense au point de former des traînées épaisses et de volumineux amas. Les fibres musculaires

transversales pénétrées par des vaisseaux triples de volume, en forme de sinus, ne paraissent que peu atteintes, en dehors d'une infiltration leucocytique prononcée. C'est au niveau du plexus d'Auerbach, entre les deux couches musculaires, que la dilatation vasculaire et la diapédèse prennent leur plus grande intensité; il part de ce plexus des vaisseaux en boudin qui vont directement dans la sous-séreuse à travers les fibres musculaires longitudinales. Là on constate des foyers hémorrhagiques de volume variable, dont le grand axe est allongé dans le sens des fibres et qui se font à la fois dans le muscle et dans la sous-séreuse. Lorsque la lésion est plus avancée, on note toujours les mêmes phénomènes, mais les ruptures vasculaires sont devenues plus fréquentes et sont surtout prononcées dans la région sous-péritonéale. Cette aggravation du processus hémorrhagique marche de pair avec un état de nécrose plus avancé de la muqueuse et de la sous-muqueuse et avec la formation de foyers de dégénérescence dans la musculaire. Les fibres transversales sont plus ou moins pénétrées par des traînées hémorrhagiques et prennent moins facilement la couleur; les fibres longitudinales présentent dans la partie péritonéale des foyers irréguliers et volumineux qui ne prennent plus la couleur et dans lesquels et autour desquels il s'est fait une hémorrhagie abondante; celle-ci envoie des traînées dans la sous-séreuse. Dans les cas encore plus avancés, il ne s'agit plus seulement d'infiltration diapédétique, de dilatations vasculaires et d'hémorrhagies en foyers; une hémorrhagie intense a rompu, dissocié en certains points toutes les tuniques, écarté par clivage et fracturé par points les fibres transversales; elle a dissocié des groupes de fibres longitudinales et envahi de vastes foyers de dégénérescence formés de loges conjonctives vides de leur contenu. Dans ce véritable lac sanguin, les vaisseaux sont isolés, gonflés, prêts à se rompre, d'autant plus que leur paroi est également dégénérée.

Le *péritoine* a sa surface libre ou revêtue d'un dépôt fibrineux. Dans les cas où la lésion est peu intense, le péritoine est normal, mais lorsque les hémorrhagies apparaissent dans la musculaire longitudinale, elles envoient des traînées qui

infiltrent la sous-séreuse, et lorsqu'on a affaire à une nécrose avancée avec hémorrhagie abondante, il existe une réelle dissociation de la sous-séreuse par des foyers hémorrhagiques qui distendent le péritoine, sans que la rupture de la séreuse soit forcément complète.

b) *Examen à un fort grossissement.* — Dans les points où l'épithélium est conservé en partie, les cellules sont troubles, finement granuleuses, et leurs limites sont moins nettes; dans les points plus atteints, ces cellules sont dissociées, groupées sans ordre, déformées; s'il y a nécrose de la villosité, on constate en dehors de l'infiltration prononcée par de gros leucocytes polynucléés, des cellules irrégulières, granuleuses, difficilement colorées, dans un réseau de vaisseaux lymphatiques dilatés. Le chylifère central, tortueux, distendu, renferme de nombreux globules blancs mono ou polynucléés.

Les cellules glandulaires deviennent granuleuses, moins distinctes, leur noyau se colore moins vivement; il se produit une vacuolisation prononcée; puis les cellules se déforment jusqu'au moment où toute structure disparaît. La glande forme alors une masse granuleuse qui se dissocie et peut disparaître plus ou moins complètement et être remplacée par des globules rouges.

Dans les points de la sous-muqueuse où l'hémorrhagie est le plus marquée les travées conjonctives sont rompues, désagrégées, manifestement nécrosées. Les vaisseaux, très dilatés, ont leurs parois dissociées et comme effilochées par le processus hémorrhagique; en certains points, elles sont à peine perceptibles; parfois même ont complètement disparu, et on devine le vaisseau à ce que les globules sont demeurés entassés suivant une forme columnaire.

Les fibres musculaires transversales, au début simplement infiltrées de globules blancs et comprimées par les vaisseaux, apparaissent plus tard comme gonflées, plus réfringentes et prennent moins bien la couleur; dans les points où l'hémorrhagie a produit un véritable clivage et un éclatement des fibres, celles-ci présentent les signes d'une dégénérescence hyaline prononcée.

Mais ce processus de dégénérescence est encore plus marqué et plus précoce dans la couche des fibres longitudinales et principalement dans sa partie sous-séreuse. Dès le début, pour ainsi dire, de l'étranglement, des foyers de nécrose avec hémorrhagie apparaissent en ce point; ils sont d'abord isolés, de petit volume, puis ils s'accroissent, se rejoignent et forment de vastes placards qui sont bientôt envahis et dissociés par un processus hémorrhagique intense. Au centre de ces foyers, la fibre musculaire a complètement disparu; il ne reste que les cloisons conjonctives des loges musculaires dissociées par endroits, et remplies des globules rouges et blancs; plus loin on trouve encore des vestiges de la fibre musculaire qui est extrêmement réduite, et forme une petite boule arrondie, mal colorée, entourée de globules rouges dans sa gaine conjonctive dilatée; dans les parties encore plus périphériques, la fibre musculaire est très volumineuse, réfringente, globuleuse, mal colorée, dépourvue de noyau, infiltrée bien souvent de leucocytes. Ce sont là les stades divers de la dégénérescence hyaline qui aboutit à la disparition complète de la fibre musculaire et permet de comprendre l'extension rapide du processus hémorrhagique.

Le péritoine est infiltré de nombreux globules blancs, et ses fibres sont dissociées par des traînées hémorrhagiques qui font suite aux hémorrhagies des foyers de nécrose de la musculaire.

2° *Étude des lésions chez l'animal.* — Les résultats de nos expériences ont confirmé complètement l'exposé que nous venons de faire de nos recherches anatomo-pathologiques chez l'homme. En produisant des étranglements chez des chiens, nous avons constaté des lésions identiques. Comme nous aboutissons absolument aux mêmes constatations, nous nous contenterons de donner ici le résumé d'une expérience typique.

Expérience. — Laparotomie, étranglement d'une anse intestinale, mort en trente-neuf heures. Entre les deux ligatures, l'intestin présente un fin pointillé brun avec des arborisations vasculaires noirâtres, sur un fond

uniformément rouge vineux ; la muqueuse présente des plaques ecchymotiques allant du rouge vif au rouge brun.

A mesure que l'on s'approche de la ligature, l'intestin prend une coloration rouge vineux avec un piqueté noir bleuté pouvant atteindre le volume d'une petite lentille ; la muqueuse a une teinte rouge framboisée, avec des ecchymoses foncées.

A la *coupe*, on constate que cette coloration a envahi toute l'épaisseur de la paroi, mais paraît surtout intense au niveau de la muqueuse, et dans le voisinage du péritoine. Le bout inférieur a gardé sa coloration à peu près normale.

Les lésions microscopiques sont différentes suivant le point de l'intestin examiné. Au niveau même de l'anse étranglée, la muqueuse est à peu près complètement détruite ; la sous-muqueuse est formée par un tissu aréolaire à mailles énormes, infiltré de globules rouges et blancs ; autour des fibres musculaires transversales, on trouve des vaisseaux et des lacunes volumineuses, une forte diapédèse, mais le maximum des lésions vasculaires et des hémorrhagies a lieu dans le plexus qui sépare les deux couches musculaires et surtout dans la couche de fibres longitudinale : les vaisseaux y sont très volumineux, entourés d'une gaine de leucocytes ; ils ont éclaté fréquemment dans des foyers de nécrose musculaire, et l'hémorrhagie dissocie la sous-séreuse, et même, en certains points, n'est séparée de la cavité péritonéale que par une ligne mince représentant la séreuse. L'examen à un fort grossissement permet de constater, comme chez l'homme, les mêmes lésions de nécrose de la muqueuse, de la sous-muqueuse, la même dégénérescence avec hémorrhagies de la couche musculaire longitudinale, pouvant aboutir à la destruction totale.

Cette expérience nous donne l'état des parois intestinales dans le cas où l'étranglement a entraîné la mort de l'animal. Nous avons fait d'autres expériences sur les animaux et dans lesquelles l'intestin étranglé était prélevé pour l'examen histologique, au bout d'un temps variable à partir du moment de l'étranglement. On peut, par ce procédé, suivre de très près la marche des lésions et cette étude peut fournir des données utiles pour le chirurgien. Mais ces recherches que nous poursuivons ne sont pas assez avancées pour qu'elles puissent trouver place ici.

En résumé, les lésions de l'intestin hernié sont caractérisées essentiellement par la nécrose et l'hémorrhagie.

Les lésions macroscopiques les plus importantes sont constituées par des ecchymoses sous-péritonéales de gran-

deur et de coloration diverses, surtout abondantes sur la partie de l'intestin opposée au hile mésentérique, et qui correspondent à des ecchymoses de la muqueuse. A la coupe, ces ecchymoses présentent une profondeur variable pouvant comprendre l'épaisseur totale de la paroi.

Au point de vue *histologique*, les lésions sont variables suivant la durée et l'intensité de la lésion. C'est l'infiltration, la desquamation, puis la nécrose de la muqueuse; l'exagération de la structure lacunaire et sa dissociation plus ou moins complète pouvant aboutir à sa destruction totale; c'est la compression des fibres musculaires transversales par les vaisseaux dilatés et la diapédèse, puis leur *clivage* par l'hémorrhagie, leur fragmentation et leur nécrose partielle; c'est la production rapide et *simultanée* d'hémorrhagies intenses dans la partie sous-péritonéale des fibres musculaires longitudinales et de foyers sous-séreux de dégénérescence hyaline aboutissant à la disparition totale de la fibre et à la désorganisation de la paroi.

Les *lésions vasculaires* se produisent dès le début ; c'est d'abord une période de stase, avec ruptures capillaires précoces dans la muqueuse et la région *sous-péritonéale*, puis les vaisseaux se dilatent à l'extrême, sont triplés de volume, et il se forme des *thromboses*, surtout dans la sous-muqueuse.

Les lésions de nécrose et de dégénérescence s'accentuent; Les parois vasculaires elles-mêmes sont profondément atteintes. Aussi, sous l'influence de la poussée des globules rouges, les parois vasculaires n'opposent-elles plus de résistance, et se fait-il des inondations sanguines dans les tissus nécrosés de la muqueuse, de la sous-muqueuse, et dans les foyers de dégénérescence hyaline de la couche musculaire longitudinale.

Les lésions sont le moins prononcées au niveau des fibres musculaires transversales, aussi est-ce le point de la paroi qui résiste le plus longtemps.

On voit les relations très étroites qui unissent le processus de dégénérescence, et l'hémorrhagie; de là l'importance clinique des ecchymoses sous-péritonéales.

Les phénomènes de vaso-dilatation provoqués par l'étranglement n'expliquent pas, par eux seuls, la marche rapide des

hémorrhagies et de la nécrose ; il faut faire entrer également en ligne de compte l'action du coli-bacille et de ses produits toxiques élaborés dans l'anse herniée. Nous savons que le coli-bacille et ses toxines ont un pouvoir vaso-dilatateur[1] hémorrhagique et nécrosant extrêmement énergique.

Nous verrons l'importance de ces constatations anatomiques pour la pathogénie des péritonites d'origine intestinale et pour l'explication du mécanisme du passage des bactéries de l'intestin dans *la cavité péritonéale.*

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

Figure 1. — Nécrose superficielle des villosités avec infiltration leucocytique intense; dilatation des lacunes et des vaisseaux de la sous-muqueuse.

a, *a'*. Villosités dont l'épithélium est plus ou moins détruit et dans lesquelles il s'est fait une diapédèse intense qui les met en communication large avec la lacune de la sous-muqueuse.

b. Sous-muqueuse infiltrée de globules blancs, à lacunes volumineuses (*c*), à vaisseaux sanguins énormes, dilatés en boudin (*d*,*d*), avec diapédèse rouge et blanche (*e*).

Figure 2. — Muqueuse et sous-muqueuse avec hémorrhagies en traînées.

Dans les villosités (*a*), autour des glandes (*b*), et dans la sous-muqueuse dont les vaisseaux très distendus sont rompus par places (*c*).

Figure 3. — Dégénérescence hyaline des fibres musculaires longitudinales, avec hémorrhagies dans les loges vides et dans la sous-séreuse.

a,*a*. Fibres musculaires, volumineuses, dépourvues de noyau.

b. Fibres musculaires très augmentées de volume, globuleuses, réfringentes (dégénér. hyaline avancée).

cc. La cellule musculaire en voie de disparition par dégénérescence hyaline.

d.*d*.*d*. Loges musculaires vides de leur contenu dégénéré et remplies de globules rouges et blancs.

e. Péritoine avec infiltration sous-séreuse.

Figure 4. — Coupe faite en un point où la nécrose et l'hémorrhagie sont très prononcées.

a,*a*,*a*. Villosités nécrosées, devenant un milieu de culture microbien.

b. Chylifère central bordé d'amas microbiens.

c,*c*,*c*. Glandes nécrosées, remplies de bactéries.

d,*d*,*d*. Sous-muqueuse dont le tissu est dissocié par les hémorrhagies et dont les travées conjonctives servent de voie directrice aux microbes.

e.*e*. Couche musculaire transversale nécrosée et dissociée par des hémorrhagies.

f,*f*. Couche musculaire longitudinale avec dégénérescence hyaline et hémorrhagies.

g,*g*. Sous-séreuse clivée par les hémorrhagies et péritoine couvert de microbes.

1. Bosc et Vedel, *Infection coli-bacillaire et injections salées intra-veineuses.* C. r. Acad. des sciences. Paris, 20 avril 1896.



Karmanski lith. Masson & Cie Editeurs. Imp. Lemercier

IV

DU PASSAGE DES MICROBES

A TRAVERS LES PAROIS DE L'INTESTIN HERNIÉ

(Contribution à l'étude des péritonites herniaires; déductions pratiques.)

PAR MM.

F.-J. BOSC et **Marc BLANC**

Professeur agrégé, chargé de cours — Ex-interne provisoire
à la Faculté de médecine de Montpellier.

(TRAVAIL DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE)

Le passage des microbes à travers les parois de l'intestin a excité la curiosité de quelques chercheurs; il soulève le problème particulièrement intéressant des péritonites d'origine intestinale.

Lorsque les lésions du tube digestif sont assez prononcées pour arriver à la perforation ou à un état voisin de la perforation, la péritonite consécutive est d'explication facile. Mais il existe des péritonites graves, mortelles sans lésions microscopiques de l'intestin capables d'expliquer la contamination directe de la séreuse. Dans ces derniers cas, tantôt le liquide recueilli dans la cavité péritonéale, donne un développement de colonies microbiennes, et en particulier de colibacille; tantôt on n'arrive pas à déceler, dans l'exsudat, l'existence de bactéries. Il faut donc admettre que les microbes de la cavité digestive peuvent pénétrer à travers les parois de l'intestin jusque dans la cavité péritonéale, sans le

secours d'une lésion grossière; que les péritonites consécutives à des troubles intestinaux ne sont pas toujours de nature microbienne, mais que l'on peut avoir affaire à des péritonites toxiques.

Que se passe-t-il dans le cas d'inflammations du péritoine consécutives à l'étranglement ou à l'engouement hernaire?

La solution du problème comporte, nous semble-t-il : 1° la connaissance des lésions produites au niveau des parois intestinales par l'étranglement ou l'engouement; 2° la recherche des micro-organismes dans les parois de l'intestin; 3° l'étude du mécanisme du passage des microbes de la muqueuse au péritoine.

Dans un précédent mémoire (ces Archives, même fascicule), nous avons cherché à établir, d'après l'examen de pièces cliniques et expérimentales, les lésions de l'intestin hernié. Il nous reste à exposer les résultats de nos recherches sur la présence et la localisation des microbes dans la paroi intestinale lésée et sur le mécanisme du passage de ces micro-organismes à travers cette paroi. Nous avons examiné, dans ce but, des intestins herniés, chez l'homme, et contrôlé ces recherches par des expériences sur les animaux.

Les conclusions qui se dégagent de nos investigations nous ont paru présenter un intérêt pratique pour le chirurgien.

I. — RECHERCHE DES MICROBES DANS LES PAROIS DE L'INTESTIN ÉTRANGLÉ

Les quelques auteurs qui ont fait des recherches sur la présence des micro-organismes dans les parois de l'intestin étranglé n'arrivent pas à des conclusions absolument identiques.

D'après Bönnecken (*Virchow's Arch.*, 1890, CXX) on trouverait partout des micro-organismes sous forme d'amas, de la muqueuse au péritoine; sur certaines de ces préparations, on voyait le canal de la villosité entièrement bourré de bactéries.

Max Oker Blom (*Centralbl. f. Bakteriol.*, 1894), se basant

sur des recherches expérimentales, est bien moins affirmatif que Bönnecken. Il a vu cependant des bactéries dans la muqueuse, la sous-muqueuse et le péritoine. Ces micro-organismes étaient libres; il les a rencontrés surtout dans le voisinage des vaisseaux sanguins et jamais dans leur intérieur. Il n'a pas vu de bactéries traverser le péritoine; aussi considère-t-il cette séreuse comme la barrière la plus importante.

De Klecki (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1895, p. 734), à la suite de recherches purement expérimentales, arrive aux résultats suivants : quand la paroi instestinale est plus ou moins nécrosée, on voit des microbes dans toute son épaisseur et le tissu mort leur sert de milieu de culture, de plus en plus envahi; quand il y a seulement stase veineuse on trouve des microbes dans la muqueuse, mais surtout dans la sous-muqueuse où ils sont très nombreux, dans les vaisseaux, soit englobés par les phagocytes, soit entièrement libres; on en rencontre également dans le tissu subséreux, en particulier dans l'intérieur des vaisseaux, mais la tunique musculaire n'en contient pas ou bien ils y sont extrêmement rares.

Recherches personnelles. — Nos recherches ont porté sur des pièces provenant d'intestins herniés ou engoués chez l'homme, ou étranglés expérimentalement. Nous n'avons examiné que des pièces très fraîches sur divers points de l'anse pathologique fixées aussitôt dans l'alcool absolu, coupées dans la paraffine.

1° *Chez l'homme*, l'examen de la *muqueuse* donne des résultats variables suivant la gravité de la lésion. Dans les points où l'épithélium est conservé, on trouve des bactéries en grand nombre à la surface des cellules épithéliales, principalement de celles qui recouvrent le sommet des villosités, mais nous n'avons pu en déceler dans l'épithélium ou la muqueuse sous-jacente, malgré l'importance de l'infiltration leucocytique. Nous n'avons pu en trouver davantage dans le cas où l'épithélium est granuleux, manifestement nécrosé, mais non encore desquamé. Cependant, en règle générale, lorsque l'épithélium est atteint dans sa vitalité et commence

à se desquamer, on trouve des micro-organismes entre les cellules désagrégées et au-dessous d'elles, isolés ou en couche mince ; on en trouve également, mais bien plus rares, dans l'intérieur de la villosité, autour des vaisseaux lymphatiques et sanguins et dans les petits foyers hémorrhagiques de la surface, où ils sont libres. Dans les cas où l'épithélium est complètement détruit et où la nécrose a déjà dissocié une partie de la villosité et des glandes, on voit des bactéries, en petits groupes compacts dans le tissu superficiel, en traînées autour des débris cellulaires et le long des vaisseaux de la villosité, surtout le long du chylifère central. On en trouve également dans l'intérieur de ce dernier, libres ou enfermés dans de gros leucocytes polynucléés, dans les foyers hémorrhagiques de la base des villosités, dans les culs-de-sac glandulaires; la glande peut être transformée en une masse granuleuse, véritable bouillon de culture qui permet une pullulation microbienne énergique.

Dans la *sous-muqueuse* on ne trouve pas de micro-organismes lorsque l'épithélium est intact, et, dans les cas de desquamation légère, il est difficile d'en déceler quelques-uns dans le réseau trabéculaire et surtout à la base d'implantation des villosités; on les trouve dans quelques lacunes lymphatiques dilatées, cependant nous en avons rencontré plusieurs fois, quoiqu'en très petit nombre, dans l'intérieur des vaisseaux sanguins. Dans les cas où la nécrose de la muqueuse est avancée et où il s'est fait des hémorrhagies diffuses dans la sous-muqueuse, les microbes sont nombreux et disposés en amas ou en traînées qui se rattachent à ceux de la muqueuse. Ils nagent libres parmi les globules rouges et blancs, le plus grand nombre se disposant en traînées le long des parois vasculaires disséquées ou des trabécules du tissu conjonctif disloqué et dissocié.

La *couche musculaire* est la partie dans laquelle la recherche des microbes est la plus pénible et la moins fructueuse. Nous n'avons jamais trouvé aucun micro-organisme lorsque l'épithélium est intact, et, dans les cas de nécrose desquamative nous ne sommes parvenus à découvrir que quelques rares bactéries, dans les vaisseaux dilatés ou dans les

points où il s'était fait une infiltration intense du tissu, par diapédèse rouge et blanche. Au contraire, dans les points où la nécrose de la muqueuse est bien marquée et marche avec une véritable dissociation hémorrhagique des tissus, en particulier des fibres musculaires, et une dégénérescence hyaline avancée, il existe de nombreux micro-organismes qui suivent les fibres musculaires disjointes, les parois vasculaires, les tractus fibreux dissociés; on en trouve encore, isolés, dans les foyers hémorrhagiques partiels et dans les alvéoles conjonctifs résultant de la fonte hyaline des fibres musculaires. Ils arrivent plus ou moins près du péritoine suivant l'intensité de l'hémorrhagie et du processus de dégénérescence.

Le *péritoine* n'a jamais présenté de microbes dans son épaisseur lorsque la lésion épithéliale était légère et même dans les cas de nécrose superficielle. Ce n'est que dans les points de l'intestin où les lésions hémorrhagiques étaient considérables que nous avons trouvé des micro-organismes dans le tissu subséreux. Ce dernier était épaissi et comme clivé par de petites hémorrhagies interstitielles, surtout dans les points où la dégénérescence hyaline et l'infiltration hémorrhagique de la musculeuse étaient les plus prononcées. Nous avons cependant trouvé, dans tous les cas, des microbes au niveau de la surface péritonéale, même en face des points où les lésions de la muqueuse étaient le moins marquées. Ce fait est dû certainement à un ensemencement de la séreuse dans les alentours d'un point fortement atteint. Les bactéries sont toutefois plus nombreuses à la surface du péritoine dans les cas où il y a dégénérescence hyaline et hémorrhagies avec dissociation des tuniques.

2° *Chez les animaux.* — Nous avons fait aseptiquement des étranglements intestinaux chez des chiens; ces animaux ont été sacrifiés à diverses périodes de leurs lésions. Ces expériences nous ont permis de dissocier, plus que ne permettait de le faire notre étude chez l'homme, la pénétration microbienne aux diverses périodes de l'étranglement.

Dans les étranglements de date récente où la muqueuse avait conservé son intégrité, nous n'avons jamais constaté,

à se desquamer, on trouve des micro-or
cellules désagrégées et au-dessous d'elles
mince ; on en trouve également, mai
l'intérieur de la villosité, autour de
et sanguins et dans les petits fo
surface, où ils sont libres. Dan
complètement détruit et où l
partie de la villosité et de
en petits groupes compac
nées autour des débris c … , le long
la villosité, surtout le … petits foyers
également dans l'int … nous ne sommes
dans de gros leuco … culaire, quoiqu'il y en
rhagiques de la h … les cas où l'animal était
dulaires; la glan … où il existait des placards
nuleuse, véri … itonéaux, les résultats ont été les
pullulation … omme : il existe des bactéries dans
Dans le … s de l'intestin, mais leur recherche est
nismes l … é que dans l'intestin humain pathologique.
desquan
uns da … *umé, dans le cas d'intestin étranglé ou engoué, la*
tatio … *e des microbes donne des résultats très variables sui-*
lym … *les lésions des tuniques intestinales. Lorsque les lésions*
pl … *nt légères et qu'il n'y a qu'une nécrose légère des tissus sous-*

jacents, dilatations vasculaires avec hémorrhagies en foyer, on découvre des bactéries dans la muqueuse et la sous-muqueuse, ainsi qu'à la surface du péritoine; on n'en voit que de très rares dans les vaisseaux distendus ou les lacunes lymphatiques de la musculeuse. S'il existe une nécrose prononcée de la muqueuse, une dégénérescence hyaline des fibres musculaires et une dissociation hémorrhagique des tissus on trouve des microbes dans tous les points des tuniques intestinales, en amas ou en traînées, surtout libres dans les hémorrhagies, ou les vaisseaux, rarement enfermés dans les leucocytes.

DE PÉNÉTRATION DES MICROBES

dérant de l'hémorrhagie.)

s dans les parois de l'intestin est ons de le voir, avec la gravité rose et l'hémorrhagie. Ce teurs qui permettent le use dans la cavité péri- les hémorrhagies qui nous and rôle. Cependant nous allons moyens de pénétration sont les plus ont pas les seuls, et que la pénétration par aire peut intervenir.

que l'épithélium intestinal est conservé, il ne se aucune invasion microbienne des tuniques, pas même de la muqueuse ou de la sous-muqueuse, et la surface péritonéale est libre de bactéries. L'épithélium joue en effet le rôle d'une barrière efficace, et des recherches diverses ont mis ce fait hors de doute.

Alors même que l'épithélium est déjà atteint dans sa vitalité mais non desquamé, il peut encore s'opposer à toute filtration microbienne; lorsqu'il est légèrement détaché de la villosité, on peut surprendre quelques microbes au-dessous des cellules épithéliales et dans leur interstice.

Ce n'est qu'à un stade plus avancé, lorsque les cellules sont granuleuses, informes, désunies, détachées de leur surface d'implantation, qu'il y a desquamation plus ou moins marquée, que les micro-organismes peuvent traverser les parois et aborder le péritoine.

Il se fait d'abord une pénétration mécanique à travers les cellules disjointes et leurs débris granuleux; puis les microbes forment une traînée à la surface de la villosité dénudée où les extrémités vasculaires sanguines et lymphatiques viennent s'ouvrir et former comme autant de bouches d'appel. Cependant les bactéries suivent peu le courant vasculaire proprement dit; elles progressent plus volontiers le long des parois vasculaires. Elles deviennent de moins en moins nom-

breuses à mesure qu'on pénètre dans la villosité, mais on les suit le long du chylifère central et on en trouve dans les petits foyers hémorrhagiques qui vont s'unir à ceux de la sous-muqueuse. Dans la sous-muqueuse, ces bactéries continuent leur chemin en progressant de proche en proche à travers les lacunes lymphatiques dilatées, dans les tissus infiltrés par une diapédèse blanche et rouge, à travers les petits foyers d'hémorrhagie diffuse; mais on les retrouve également dans la voie vasculaire sanguine extrêmement dilatée. La propagation directe à travers la couche musculeuse n'a pu être constatée; la migration à travers cette tunique se fait par les vaisseaux extraordinairement distendus, contournés, en forme de boudin, qui la coupent dans toutes les directions; la couche musculaire longitudinale offre des moyens de pénétration plus favorables, grâce aux vaisseaux énormes qui la coupent perpendiculairement jusqu'au péritoine et surtout aux foyers de dégénérescence hyaline dans lesquels et autour desquels se sont produites des hémorrhagies diffuses. L'accès des micro-organismes jusqu'à la sous-séreuse est ainsi facilité et ils peuvent traverser plus facilement cette dernière, grâce à de petites traînées hémorrhagiques qui la dissocient également par places.

C'est dans les cas où la nécrose est très prononcée et les hémorrhagies intenses, que la pénétration directe prend le plus d'importance et devient la voie principale de propagation. Il n'y a plus nul obstacle pour les micro-organismes, mais il existe une large voie qui les apporte de la muqueuse nécrosée, véritable milieu de culture, jusqu'à la surface du péritoine. La villosité n'est plus représentée que par sa partie centrale : les bactéries parties de sa surface convergent vers le chylifère central en suivant les ramifications vasculaires sanguines et lymphatiques, ou en se frayant un chemin à travers les cellules désagrégées; les glandes nécrosées réduites à un tissu granuleux bourré de microbes forment aussi un point de départ des bactéries. Les vaisseaux, dont les parois ne sont plus soutenues ou dégénérées, ont éclaté dans les lacunes et font communiquer largement les tissus nécrosés, gorgés de microbes, de la muqueuse avec la sous-

muqueuse. L'hémorrhagie a d'ailleurs clivé les plans de la couche musculaire transversale, les a fait éclater en divers endroits et a envahi les foyers de dégénérescence hyaline sous-péritonéaux de la couche musculaire longitudinale; elle a dissocié également le tissu de la sous-séreuse de façon que les microbes peuvent aborder avec facilité la cavité péritonéale. On comprend que la pénétration bactérienne soit facile et rapide lorsque les lésions de nécrose et d'hémorrhagie sont arrivées à ce point : les microbes partis des amas de la muqueuse qui en fournit sans cesse par pullulation, peuvent donc suivre une voie directe tracée par l'hémorrhagie à travers les tissus dégénérés.

On constate toujours le mode de pénétration par la voie vasculaire : dans les vaisseaux dilatés et disséqués par l'hémorrhagie, on trouve des micro-organismes libres, rarement enfermés dans de gros leucocytes polynucléés.

En résumé, *nous voyons, d'après nos recherches chez l'homme et les animaux, que l'épithélium intestinal intact ou même légèrement desquamé, mais non nécrosé, joue le rôle d'une barrière infranchissable pour les micro-organismes. Lorsque la nécrose épithéliale a entraîné de la desquamation et la mortification superficielle de la villosité, et quelques foyers de dégénérescence des fibres musculaires sous-péritonéales, la pénétration se fait facilement dans la muqueuse et la sous-muqueuse, directement à travers les tissus nécrosés, le long des vaisseaux, à travers l'infiltration diapédétique pour la muqueuse et la sous-muqueuse, mais on ne peut expliquer la pénétration à travers les couches musculaires que par un détour par la voie vasculaire sanguine dilatée, favorisée par les foyers hyalins profonds. La pénétration microbienne est surtout prononcée et présente un mécanisme simple et rapide lorsque la nécrose est avancée et s'accompagne d'hémorrhagies en nappe, qui ont dissocié les tissus et forment un courant continu qui apporte les microbes, sans arrêt, de la muqueuse, véritable bouillon de culture, jusqu'au péritoine.*

III. — NATURE ET VIRULENCE DE CES MICROBES

A la surface de la muqueuse de l'anse intestinale herniée ou engouée, on rencontre diverses espèces de micro-organismes : bacilles courts et trapus, bacilles longs et grêles, streptobacilles, microcoques. Les plus nombreux, de beaucoup, sont les premiers. Dans les parois de l'intestin et à la surface du péritoine nous avons surtout rencontré des bacilles ayant l'aspect et les réactions générales du colibacille; nous y avons trouvé également des bactéries colorables par le Gram.

Par l'examen microscopique direct de l'ensemencement du contenu du sac, nous avons obtenu des résultats variables. Dans un cas nous n'avons rien obtenu; dans un autre, ce n'est qu'après de nombreux examens directs du liquide du sac que nous avons pu voir quelques bacilles isolés, mais l'ensemencement ne nous a rien donné. Dans les autres cas. les liquides ensemencés ont donné du colibacille jamais pur, mais mélangé à des bacilles divers ou même à des microcoques. Cette présence de microcoques dans le contenu du sac avait d'ailleurs été déjà signalée par Bönnecken.

Le colibacille retiré de l'anse étranglée et isolé a présenté une virulence considérable. Un centimètre cube d'une culture jeune sur bouillon ordinaire, injecté dans les veines, a tué un lapin de deux kilogrammes en 36 à 48 heures. De Klecki et surtout Roger ont retiré de l'intestin étranglé expérimentalement un colibacille doué de propriétés virulentes extrêmement énergiques.

Le colibacille retiré du sac possède-t-il une virulence égale à celle du même micro-organisme pris dans l'intestin? D'après Wurtz, le coli exalterait sa virulence dans son trajet à travers les parois de l'intestin et il arriverait dans la séreuse avec son maximum d'effets nuisibles. Pour De Klecki, au contraire, si le bacille retiré du sac possède une virulence augmentée par rapport à celui que l'on trouve dans les selles de l'homme normal, sa virulence est inférieure à celle du coli retiré de l'intérieur de l'anse étranglée. Nous n'avons

pas un nombre suffisant d'observations pour donner un avis ferme sur cette question; dans un cas seulement la virulence du colibacille retiré du sac a été bien inférieur à celle du coli pris dans l'anse elle-même.

IV. — DÉDUCTIONS PRATIQUES

Il nous semble qu'on peut tirer de ces recherches des déductions pratiques intéressantes surtout pour le chirurgien.

Puisque les hémorrhagies et la nécrose sont les deux facteurs importants et *simultanés* du passage des microbes à travers les parois et par suite des péritonites herniaires, l'on conçoit toute l'importance pronostique que revêtent les ecchymoses sous-péritonéales et les indications qu'elles peuvent fournir sur l'opportunité de tel ou tel moyen d'intervention.

Elles montrent également que dans toute opération ou toute manœuvre sur l'intestin il faut éviter soigneusement tout ce qui peut constituer un traumatisme et produire dans un tissu aussi friable de l'hémorrhagie et de la nécrose. On pourra s'expliquer de cette façon l'apparition de phénomènes graves consécutifs à un taxis brutal ou trop prolongé et les accidents qui suivent le pincement trop énergique ou trop durable d'un point de la paroi de l'intestin dans le cours d'une opération sur cet organe.

CONCLUSIONS

1° La recherche des microbes dans les parois de l'intestin hernié ou engoué donne des résultat variable suivant la gravité des lésions : lorsque ces lésions sont légères on ne trouve pas de micro-organisme dans aucun point des tuniques ni à la surface du péritoine; s'il y a desquamation épithéliale et nécrose légère des tissus superficiels avec petits foyers hémorrhagiques disséminés, on trouve des bactéries dans la muqueuse et la sous-muqueuse, on n'arrive pas à en découvrir dans la musculeuse, sauf quelques-uns dans l'intérieur des vaisseaux dilatés, et il en existe d'assez nombreux à

la surface du péritoine; si la nécrose de la muqueuse est intense et s'il existe des hémorrhagies diffuses, surtout dans la musculeuse, avec dissociation des tissus dégénérés, on trouve des microbes très nombreux dans la muqueuse et la sous-muqueuse et ils se continuent sous forme de traînées à travers la musculeuse et la sous-séreuse; les microbes sont libres, parfois englobés dans les leucocytes, mais on en trouve également dans l'intérieur des vaisseaux.

2° Le mécanisme de la pénétration microbienne devient facile à comprendre. Tant que l'épithélium est intact, il joue le rôle de barrière infranchissable. Lorsque la nécrose l'a détruit partiellement et qu'il existe une dilatation vasculaire extrême avec foyers hémorrhagiques disséminés, la pénétration se fait facilement : à travers la muqueuse, le long des vaisseaux de la villosité qui convergent vers le chylifère central, ou par insinuation entre les cellules désagrégées; elle se fait à travers la sous-muqueuse dans les lacunes dilatées, dans les foyers de diapédèse, et par les vaisseaux; mais la musculaire oppose une énergique résistance à la pénétration directe et les microbes ne parviennent à la franchir que par la voie vasculaire sanguine et lymphatique; ils abordent alors le péritoine par les foyers de dégénérescence hyaline sous-péritonéaux. Dans le cas enfin où la nécrose et l'hémorrhagie combinées ont dissocié complètement toutes les tuniques, les microbes trouvent un chemin direct largement ouvert de la muqueuse à la séreuse.

Les hémorrhagies et la nécrose (surtout les foyers de dégénérescence hyaline de la musculeuse) doivent être considérées comme les deux facteurs essentiels et simultanés de la pénétration des bactéries dans la cavité péritonéale.

3° On trouve des micro-organismes divers dans les parois de l'anse et dans le sac, quoique dans ce dernier l'ensemencement puisse parfois ne rien donner; le plus fréquent de ces bacilles est le colibacille, dont la virulence est augmentée. Il semble que sa virulence soit légèrement atténuée par son passage de l'intestin dans le sac.

4° Comme conclusion pratique de cette simultanéité et de cette importance de l'hémorrhagie et de la dégénérescence

des parois intestinales dans la pénétration microbienne, il ressort que les *ecchymoses sous-péritonéales* des anses herniées ou engouées doivent attirer l'attention du chirurgien. Elles pourront lui fournir, suivant leur aspect, des indications précieuses sur l'opportunité de tel moyen d'intervention; en outre elles montrent qu'il faut s'abstenir de toute manœuvre brutale sur un organe dont le tissu est si friable et si apte à faire de l'hémorrhagie et de la nécrose.

V

RECHERCHES SUR LA PRÉSENCE DE LA PROPRIÉTÉ AGGLUTINANTE DANS LE PLASMA SANGUIN ET DIVERS LIQUIDES DE L'ORGANISME

Par MM. Ch. ACHARD et R. BENSAUDE

Parmi les modifications que certains microbes subissent en présence du sérum provenant des animaux immunisés, ou du moins ayant résisté au virus, la plus frappante et la plus facile à constater est l'agglutination de ces microbes, sous forme d'amas plus ou moins volumineux. Cette particularité, qui constitue l'un des éléments du « phénomène de Pfeiffer », a tout d'abord été observée dans la sérosité péritonéale des animaux vivants. On doit à M. Metchnikoff d'avoir montré que ce phénomène pouvait être reproduit *in vitro*, ce qui a beaucoup facilité son étude et a rendu possible l'ingénieuse application que M. Widal en a faite au diagnostic de la fièvre typhoïde par le sérum.

Mais si le phénomène de l'agglutination est, en lui-même, bien connu dans un nombre assez considérable d'infections expérimentales, et si son étude est sortie déjà du domaine théorique pour entrer dans la voie des applications à la clinique humaine, la lumière n'est pas complètement faite encore sur sa nature et sur les conditions qui président à son apparition. Comme il se rattache intimement à la résistance de l'organisme à l'infection, on n'a pas manqué de lui appliquer les deux grandes théories, humorale et cellulaire.

entre lesquelles se partagent depuis plusieurs années les bactériologistes au sujet de l'immunité.

Pour R. Pfeiffer, c'est la partie liquide des humeurs qui possède la propriété de produire le phénomène auquel il a attaché son nom, les cellules (leucocytes et cellules fixes, endothélium des séreuses) ne jouant qu'un rôle secondaire dans la production de ce phénomène : cette opinion s'appuie notamment sur la rareté des leucocytes constatée dans la lymphe péritonéale au milieu de laquelle s'effectue la transformation des microbes.

Au contraire, pour MM. Metchnikoff et Bordet, cette propriété a une origine exclusivement leucocytaire : le plasma du sang vivant ne la possède pas, mais les leucocytes la communiquent au sérum lorsqu'ils éclatent et exsudent leur contenu au moment de la coagulation. Les arguments invoqués par ces derniers auteurs reposent principalement sur l'étude des humeurs chez les animaux inoculés : en particulier l'humeur aqueuse et la sérosité de l'œdème, qui sont dépourvues d'éléments figurés du sang et privées en même temps de la propriété de produire la transformation des microbes.

A vrai dire, et en admettant même le bien fondé de ces constatations, sur lesquelles nous aurons par la suite à faire quelques réserves, ce ne sont là que des arguments indirects, et comme ce n'est pas seulement par l'absence de globules blancs que ces deux liquides diffèrent du plasma sanguin, il est permis de se demander si le défaut de la propriété en question ne s'expliquerait pas, précisément, par quelque autre dissemblance. Aussi nous a-t-il paru préférable, pour étudier cette question controversée, d'opérer directement sur le sang et non sur des humeurs qui s'en éloignent plus ou moins par leur constitution. En outre, les recherches portant sur le sang présentent encore cet avantage de pouvoir être faites chez l'homme, dans la fièvre typhoïde, maladie dans laquelle le sérum recueilli pendant la vie possède la propriété d'agglutiner le bacille d'Eberth.

La principale difficulté résulte de la coagulation du sang. Pour l'éviter, nous avons utilisé le pouvoir anticoagulant de l'extrait de têtes de sangsues. Lorsqu'on prépare cet

extrait avec l'eau salée à 7 p. 1000 ou avec du sérum normal, on obtient un liquide qui n'altère point les éléments figurés du sang : les leucocytes conservent intactes leur vitalité, leur mobilité et la faculté d'absorber les grains de carmin. Enfin ce liquide ne met aucun obstacle au phénomène d'agglutination.

Il est facile d'obtenir le sang par piqûre d'un doigt et de le recueillir directement dans un tube de verre qui renferme l'extrait de sangsues, afin d'éviter que le sang, coulant le long des parois, s'y coagule. Il importe, la prise de sang effectuée, d'agiter le tube pour que le mélange soit bien homogène et que la couche supérieure ne soit pas constituée seulement par du liquide anticoagulant. En général, le mélange avec lequel nos expériences ont été faites se composait d'une partie de sang pur pour une ou deux de liquide anticoagulant.

Si l'on abandonne quelque temps au repos ce sang incoagulable, dans un tube ou un récipient assez étroit, on voit bientôt se déposer les globules rouges, tandis que la couche supérieure s'éclaircit peu à peu, devient transparente et ne contient plus aucun élément figuré, comme on peut le vérifier par l'examen au microscope. On peut aussi plus rapidement obtenir du plasma sans globules en soumettant le sang à la centrifugation. Quel que soit le procédé employé, nous avons constaté que *ce plasma privé de tout élément figuré reste parfaitement doué du pouvoir agglutinant.*

Comparant ensuite ce plasma à la couche profonde qui renferme les globules, blancs et rouges, nous n'avons pas noté de différence bien nette dans leur pouvoir agglutinant.

Nous avons cherché alors à isoler les globules blancs en proportion plus forte que dans le sang normal, par rapport aux globules rouges. En abandonnant un certain temps à lui-même du sang mélangé d'extrait de sangsues, nous avons vu quelquefois se former, peu de temps avant la coagulation, une couche intermédiaire, située immédiatement au-dessus du dépôt rouge foncé formé par les globules rouges : cette couche, trouble et comme laiteuse, renfermait de très nombreux leucocytes. Toutefois la formation de cette couche leucocytaire nous a paru très rare en opérant avec le sang

humain. Le sang d'un âne immunisé contre le bacille d'Eberth, et mis fort obligeamment à notre disposition par M. Widal, nous l'a donnée d'une façon bien plus nette.

Mais le procédé qui nous a paru le meilleur et le plus sûr pour obtenir des globules blancs du sang en proportion très grande, consiste à filtrer le sang, mélangé comme précédemment à de l'extrait de sangsues, sur un tampon d'ouate imbibé lui-même d'extrait de sangsues et retenu par un léger étranglement dans un tube de verre ayant environ un centimètre de diamètre. Le tampon d'ouate doit être très modérément tassé et permettre l'écoulement du liquide sanguin sans qu'il soit besoin de recourir à l'aspiration au moyen de la trompe. On verse dans le tube, petit à petit, avec une pipette le sang à filtrer, qui s'écoule au fur et à mesure, après avoir traversé le tampon d'ouate où sont retenus la plupart des leucocytes. Pour plus de sûreté, on fait repasser une ou deux fois de suite le sang déjà filtré, et il est facile de s'assurer par l'examen au microscope qu'il renferme beaucoup de globules rouges et d'hématoblastes, mais qu'il est à peu près dépourvu de leucocytes. La filtration terminée, on retire avec précautions le tampon, après avoir coupé le tube de verre à son niveau, puis on en exprime aussi complètement que possible, avec une pince à forcipressure, le liquide qui l'imbibait, et on le recueille dans un petit godet de verre. Ce liquide exprimé contient toujours beaucoup de globules rouges et d'hématoblastes, mais aussi une très forte proportion de globules blancs.

Or, en comparant ce plasma très riche en leucocytes au plasma privé d'éléments figurés, obtenu comme il a été dit plus haut, après dépôt des globules ou centrifugation, nous avons trouvé que le pouvoir agglutinant est sensiblement le même pour l'un et pour l'autre. Quelquefois seulement, dans nos expériences, une différence légère s'est montrée en faveur du plasma contenant beaucoup de leucocytes; mais cette différence s'expliquerait d'ailleurs aisément, car l'extrait de sangsues étant moins dense que le plasma, la couche superficielle du mélange de sang et d'extrait de sangsues, dépourvue d'éléments figurés, peut renfermer une proportion

un peu plus forte de cet extrait que la couche profonde. Nous n'avons pas trouvé non plus de différence entre le plasma sans globules et le sérum, pour un même échantillon de sang, dilué dans les mêmes proportions avec le liquide anti-coagulant.

Ainsi, dans ces expériences, *la présence de très nombreux globules blancs et rouges n'a pas augmenté d'une façon notable le pouvoir agglutinant du plasma*[1].

Toutefois, ces expériences sont passibles de quelques reproches. Tout d'abord, la mesure du pouvoir agglutinant n'a pas une rigueur mathématique, et s'il s'agit d'un sang le possédant à un degré assez élevé, il est nécessaire de faire des dilutions assez étendues pour atteindre le point auquel il ne donne plus ou donne à peine la réaction, et apprécier ainsi les différences qui peuvent exister entre le plasma pur et le plasma riche en leucocytes. Cette dilution, qui doit être rigoureusement égale pour les deux échantillons comparés, peut être déjà une cause d'inexactitude. En outre, il est malaisé de saisir d'une façon précise le point où il convient de s'arrêter, la réaction ne cessant pas brusquement, mais décroissant progressivement à mesure que la dilution augmente. La comparaison de deux réactions très atténuées est alors fort délicate et souvent incertaine.

A cette première cause d'erreur s'en ajoute une seconde. On pourrait, en effet, objecter que, malgré la survie de la plupart des leucocytes, un petit nombre d'entre eux ont succombé pendant la durée assez longue du dépôt des globules ou pendant la centrifugation, et soutenir que ces quelques leucocytes morts ont communiqué au plasma la propriété agglutinante. Ainsi M. Bordet, cherchant à interpréter les constatations qui paraissent établir la supériorité des humeurs sur les leucocytes pour la destruction des virus, soutient

1. Ces recherches et la plupart de celles qui font l'objet de ce mémoire ont été résumées dans une note présentée à l'Académie des sciences, le 28 septembre 1896 (voir *Comptes rendus*, t. CXXIII, p. 503). Dans des recherches faites parallèlement aux nôtres, MM. Widal et Sicard (*Acad. de médecine*, 29 sept. 1896), en laissant déposer du sang rendu incoagulable par l'addition d'oxalate de potasse, constataient également que le plasma pur et le plasma riche en leucocytes avaient un pouvoir aggtutinant sensiblement égal.

qu'un nombre restreint de leucocytes, chez un organisme ayant acquis un assez haut degré d'immunité, suffit pour communiquer à une humeur une propriété bactéricide capable de provoquer d'une façon très étendue la métamorphose des microbes.

Il importe donc de faire une expérience complémentaire qui élimine entièrement l'erreur pouvant provenir du plasma doué d'une propriété d'emprunt, et qui permette d'apprécier les qualités qui subsistent dans les seuls leucocytes. Mais il est nécessaire pour cela de débarrásser complètement les globules blancs du plasma doué du pouvoir agglutinant.

On réalise l'expérience en filtrant le sang comme précédemment sur un tampon d'ouate, de manière à recueillir les leucocytes en grand nombre, puis en lavant ce tampon et les leucocytes qu'il renferme par un courant de sérum normal mélangé d'extrait de sangsues. Pour cela, on introduit le sérum destiné au lavage dans le tube même qui renferme le tampon et qui a servi à filtrer le sang. Le liquide traverse le filtre d'ouate et entraîne un assez grand nombre de globules rouges, ce qui fait que le tampon se décolore assez vite, mais la plupart des globules blancs restent adhérents au tampon. Pendant que s'accomplit le lavage, on essaie de temps en temps la réaction agglutinante avec le liquide qui s'écoule après avoir traversé le filtre. Lorsque ce liquide a cessé de donner la réaction, on arrête le lavage, on retire le tampon et on l'exprime comme il a été dit plus haut. On peut alors comparer d'une part les dernières gouttes du liquide de lavage, qui sont à peu près dépourvues d'éléments figurés, et d'autre part le liquide qui imbibait le tampon et qui renferme une proportion considérable de leucocytes (3 000 environ pour 6 000 globules rouges, après filtration d'un demi-centimètre cube de sang). Or ce dernier liquide, si riche en leucocytes, ne produit pas plus que le liquide de lavage l'agglutination des bacilles. Pourtant les leucocytes restent bien vivants, ce dont on peut s'assurer par l'absorption des grains de carmin; d'ailleurs l'expérience ne demande que peu de temps (à peine une demi-heure) et le liquide employé au lavage est en petite quantité (2 ou 3 centimètres cubes)...

On peut donc conclure que *les leucocytes vivants, séparés du plasma primitif, n'ont pas retenu en eux la propriété agglutinante.*

Cette perte est, d'ailleurs, définitive, car si, après l'expérience précédente, on laisse vivre les globules blancs quelque temps dans du sérum à l'étuve, on constate qu'ils ne récupèrent pas la propriété disparue. Si on les tue alors par un chauffage à 50°, le sérum dans lequel ils ont pu, en mourant, exsuder leur contenu, ne l'a pas non plus acquise.

La propriété agglutinante existant dans le plasma, son passage dans les différentes humeurs de l'économie ne saurait être subordonné exclusivement à la présence des leucocytes dans ces humeurs, mais doit être étroitement rattaché aux phénomènes beaucoup plus complexes de la diffusion à travers les membranes vivantes. Cette interprétation du passage de la propriété agglutinante du plasma dans les liquides qui en dérivent plus ou moins directement s'applique d'ailleurs aux faits mis en avant par les partisans de l'origine leucocytaire.

D'après M. Bordet[1], la sérosité de l'œdème, obtenue par la compression expérimentale, et qu'il considère comme représentant du plasma sanguin dépourvu d'éléments figurés, ne produit pas de transformation des microbes, du moins lorsqu'elle est employée pure, sans addition de sérum normal[2]. A la vérité, il n'est pas facile de recueillir cette sérosité sans mélange de sang et de leucocytes, et dans les recherches que nous avons tentées à ce sujet, nous n'avons pu l'obtenir rigoureusement en cet état; toutefois il nous a paru que, malgré le petit nombre des éléments figurés qu'elle renfermait, son pouvoir agglomérant était encore considérable. Mais nous n'insistons pas sur cet argument, auquel nous n'attachons pas une très grande valeur, pour les rai-

1. J. Bordet, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. *Annales de l'Institut Pasteur*, juin 1895.

2. D'après M. Bordet l'addition de sérum neuf au liquide d'œdème d'un animal immunisé le rendrait apte à produire le phénomène de Pfeiffer. Dans les recherches que nous avons faites avec le sang et les humeurs donnant d'une façon très atténuée la réaction agglutinante, nous n'avons pas constaté que l'addition de sérum de sujets sains renforçât l'action de ces liquides.

sons énoncées plus haut (imperfection de la mesure du pouvoir agglutinant, possibilité pour la sérosité de recevoir cette propriété d'un très petit nombre de leucocytes).

Ce n'est pas tout, d'ailleurs : si, dans les expériences de M. Bordet, cette sérosité pure s'est montrée inactive, c'est peut-être moins à l'absence de globules blancs qu'elle le doit qu'aux phénomènes de diffusion qui président à sa formation. On sait, en effet, que cette sérosité diffère notablement du plasma par l'absence de fibrine et la proportion bien moindre de matières albuminoïdes.

La même remarque est applicable à l'humeur aqueuse qui est normalement dépourvue de globules blancs et qui n'exercerait aucune action sur les microbes. Mais ici encore nous avons à faire les mêmes réserves que pour le liquide d'œdème. L'humeur aqueuse des animaux immunisés nous a donné la réaction agglutinante. Chez l'homme nous avons pu trois fois l'examiner à l'autopsie : dans deux cas le résultat a été négatif, dans l'autre, bien que la mort ne remontât qu'à neuf heures, nous avons eu la réaction, moins intense qu'avec le sérum; il convient toutefois d'ajouter que, dans ce dernier cas, l'humeur aqueuse renfermait quelques rares leucocytes. Enfin chez le lapin, MM. Widal et Sicard ont observé sept fois sur neuf la réaction avec cette humeur.

L'étude des divers liquides de l'organisme nous montre des faits qui nous semblent plus difficiles à interpréter par le passage des globules blancs que par la diffusion des substances répandues dans le plasma. Nous y reviendrons tout à l'heure, mais nous mentionnerons tout d'abord un fait absolument contraire à la théorie de l'origine leucocytaire : c'est l'existence de la propriété agglutinante dans le liquide clair comme l'eau de roche des kystes hydatiques du lapin. Il nous semble impossible de l'interpréter autrement que par une transsudation à travers la membrane kystique.

Les conditions qui régissent cette transsudation des substances agglutinantes sont, dans l'état actuel de nos connaissances, impossibles à préciser. On sait seulement que ces substances sont retenues par le filtre de porcelaine lorsqu'on opère avec l'urine ou avec le lait, qu'elles le traversent au

contraire lorsqu'on opère avec le sérum. Nous avons recherché aussi quelle résistance leur opposent les membranes usitées pour la dialyse. En disposant dans de petits dialyseurs stérilisés à l'autoclave du sérum agglutinant et du bouillon non ensemencé, nous avons vu exceptionnellement le bouillon acquérir la propriété agglutinante, après un contact prolongé (quarante-huit heures). Mais ces résultats étaient dus probablement à un vice d'expérience, car en opérant dans des conditions meilleures, avec des dialyseurs plus grands, non soumis à l'action de la chaleur, et en filtrant à travers la membrane au moyen de la trompe afin de diminuer la durée de l'expérience, nous n'avons pas vu se produire le passage de la propriété agglutinante.

Il est évident que ces résultats, obtenus *in vitro*, ne sauraient s'appliquer tels quels à la diffusion qui s'opère dans l'organisme vivant. Le passage des éléments du plasma à travers les membranes, vasculaires, séreuses, glandulaires, est infiniment plus complexe que celui qui s'accomplit à travers un filtre ou une membrane à dialyse. Il se montre avec un caractère électif pour une membrane ou une catégorie de membranes analogues; il comporte des variations parfois grandes et dont la raison n'est pas actuellement connue. Or, ces apparentes irrégularités se retrouvent précisément lorsqu'on étudie la propriété agglutinante.

On voit, par exemple, que le placenta, barrière pourtant si fragile, peut s'opposer au passage de cette propriété. M. Étienne [1] a constaté ce fait chez le fœtus humain et nous l'avons vérifié chez le lapin.

Dans les différentes humeurs de l'organisme, la propriété agglutinante se présente avec une diversité vraiment imprévue, variant non seulement suivant les humeurs et suivant les sujets, mais aussi d'un jour à l'autre chez un même sujet, comme M. Widal l'a montré pour l'urine.

1. G. Étienne, Absence de la réaction agglutinante par le sang d'un fœtus ssu d'une mère morte de fièvre typhoïde hypertoxique. *Presse médicale*. 12 septembre 1896, p. 465. — Ce fait n'est pas constant, car MM. Widal et Sicard ont noté une réaction atténuée avec le sang de fœtus de lapins. D'ailleurs. on sait que le bacille d'Eberth peut passer de la mère au fœtus et dans ce cas le sang fœtal doit nécessairement acquérir le pouvoir agglutinant.

Il y a d'abord une catégorie de liquides organiques qu'il faut mettre ici hors de discussion, parce qu'ils contiennent en plus ou moins grande abondance des éléments figurés du sang et que leur partie liquide procède assez directement du plasma. La présence de la propriété agglutinante s'explique donc tout naturellement dans ces liquides. Elle existe, par exemple, dans le pus, comme nous l'avons observé chez les animaux, dans les abcès stériles ou renfermant des microbes variés[1]. Elle se rencontre également dans les sérosités, et nous l'avons trouvée dans le péricarde et le péritoine sur le cadavre, dans la plèvre sur le vivant et sur le cadavre.

Comme ces sérosités, le liquide des vésicatoires, où la réaction a été signalée par MM. Widal et Sicard, est aussi un dérivé assez direct du plasma. Il en est de même encore de la sanie purulente et sanguinolente, exsudée à la surface des ulcérations intestinales, et à laquelle nous sommes portés à attribuer la réaction que nous avons obtenue quelquefois avec les selles diarrhéiques évacuées spontanément par les malades; au contraire, avec les matières fécales évacuées au moyen des lavements, et plus différentes, par conséquent, du contenu de l'intestin grêle ulcéré, nous n'avons pu produire l'agglutination du bacille d'Eberth. Par contre, une sérosité très pauvre en matières albuminoïdes, le liquide céphalo-rachidien, paraît généralement privée du pouvoir agglutinant, comme l'ont observé MM. Widal et Sicard et comme nous l'avons constaté aussi dans un cas.

Parmi les sécrétions proprement dites, dans lesquelles se manifeste l'action élective d'un épithélium glandulaire, l'urine présente d'une façon inconstante et variable la propriété agglutinante. Peut-être ces variations sont-elles imputables à des différences dans la tension vasculaire intra-rénale. Toujours est-il qu'elles ne dépendent pas seulement de l'état anatomique du rein, car l'urine peut renfermer de l'albumine en proportion assez notable, sans que la propriété agglutinante passe à travers le parenchyme rénal.

1. M. Catrin (*Soc. méd. des hôpitaux*, 16 oct. 1896, p. 698) a observé récemment la réaction dans le pus chez l'homme.

Les larmes sont douées de pouvoir agglutinant : il est difficile d'expliquer ce fait par la théorie leucocytaire.

Dans le lait, sécrétion résultant surtout de la fonte de cellules glandulaires, la propriété existe : cette constatation a été faite par nous-mêmes, puis par MM. Lenoble et Thiercelin [1], chez la nourrice atteinte de fièvre typhoïde ; nous l'avons faite également chez la lapine en lactation.

Par contre, nous n'avons pu constater le pouvoir agglutinant dans plusieurs liquides de l'appareil digestif : la salive non mélangée de sang, — le suc gastrique obtenu à jeun par tubage chez plusieurs malades et particulièrement abondant chez un sujet, — la bile recueillie à l'autopsie dans deux cas et qui contenait une fois en culture pure le bacille d'Eberth [2]. Nous avons eu le même résultat négatif avec l'expectoration bronchique. Pourtant, dans ces divers liquides organiques, les éléments figurés ne sont pas exclusivement épithéliaux, et il est généralement admis qu'un certain nombre de globules blancs, émigrés des tissus, traversent les épithéliums pour se perdre dans les cavités muqueuses.

De cette revue des divers liquides de l'organisme où la réaction agglutinante a été recherchée, il nous semble résulter que *la présence des globules blancs ne suffit pas à rendre compte des différences constatées*. Celles-ci, au contraire, se conçoivent mieux si l'on invoque l'action propre, élective, des membranes vivantes, des épithéliums glandulaires en particulier, intervenant dans la transsudation des substances agglutinantes.

Cette transsudation, d'après l'ensemble des faits observés, paraît se faire comme celle des substances albuminoïdes avec lesquelles elles ont des affinités étroites. Déjà, en étudiant le lait, dans un travail antérieur [3], nous faisions ressortir l'arrêt de la propriété agglutinante par le filtre de porcelaine

1. THIERCELIN et E. LENOBLE, Action agglutinante du lait d'une typhique sur les cultures de bacille d'Eberth. *Presse médicale*, 5 août 1896, p. 374.

2. Cependant nous avons eu la réaction avec la bile chez un lapin. MM. Widal et Sicard l'ont obtenue chez l'homme une fois sur deux.

3. CH. ACHARD et R. BENSAUDE. Fièvre typhoïde chez une nourrice ; agglutination du bacille d'Eberth par le lait. *Bull. et Mém. de la Soc. médic. des hôpitaux*, 31 juill. 1896, p. 679.

et sa destruction par la chaleur. Or, les recherches chimiques de MM. Widal et Sicard viennent de montrer que les substances agglutinantes sont retenues par diverses albumines du plasma et des humeurs (fibrinogène, globuline, caséine), et se comportent comme elles.

Mais si l'on commence à pénétrer la nature de ces substances, leur origine reste assez mystérieuse. Il est bien vraisemblable qu'elles résultent de l'action réciproque des cellules de l'organisme et des microbes vivants ou morts; toutefois, on ne sait d'une façon positive quels éléments participent à leur formation. Tous les modes d'inoculation peuvent leur donner naissance : elles se développent après l'introduction expérimentale des microbes dans les veines, sous la peau, dans les séreuses, dans les cavités muqueuses, pourvu que cette introduction y détermine des lésions, ce qui arrive, par exemple, après l'injection dans la vessie, suivie de ligature temporaire de la verge; mais si la muqueuse reste saine, si le microbe demeure à la surface interne de l'organisme sans pénétrer dans les tissus, elles ne se forment pas, et c'est ainsi que, chez les animaux de laboratoire, l'ingestion de cultures en grande quantité reste sans effet à ce point de vue : un cobaye à qui nous avions fait ingérer en 20 jours 30 cultures de bacille d'Eberth sur gélose n'a jamais présenté la réaction dans son sérum.

Les substances agglutinantes apparaissent ordinairement dans le sang le 3e ou le 4e jour qui suit l'inoculation, mais on ignore si, avant d'exister dans le sang, elles se trouvent en quelque partie de l'organisme où elles se formeraient d'abord. Quelques tentatives expérimentales que nous avons faites en vue de préciser ce point sont restées sans résultat : après une injection sous la peau ou dans une séreuse, nous n'avons jamais vu le pouvoir agglutinant apparaître au point d'inoculation avant d'exister dans le sang. Il semble donc que l'élaboration complète des substances agglutinantes ne se fasse pas d'abord en ce lieu, ou du moins il faudrait admettre que, si elle s'y produit, ces substances sont aussitôt absorbées et diffusées de là dans tout l'organisme, en sorte que c'est toujours le sang qui les contient au maximum.

C'est aussi dans le sang qu'elles paraissent se conserver le plus longtemps : en effet, chez une nourrice atteinte de fièvre typhoïde, nous avons vu la réaction, très nette dans le lait pendant toute la durée de la maladie, disparaître de cette sécrétion pendant la convalescence alors qu'elle persistait dans le sang. C'est donc le sang qui répand ces substances dans tout l'organisme et c'est du sang qu'elles paraissent passer secondairement, en proportions variables, dans les diverses humeurs.

Ce problème de la formation et de la disparition des substances agglutinantes appelle de nouvelles investigations. Mais de quelque source que le sang les reçoive, il nous paraît établi, d'après nos recherches, que ces substances existent dans le plasma du sang vivant et que les leucocytes, dont le rôle dans la défense de l'organisme contre les microbes est indéniable et reste considérable, ne les possèdent pas en eux d'une façon exclusive ou même prédominante. Il en est de même des liquides organiques, dérivés plus ou moins directement du sang : le passage de la propriété agglutinante y paraît être sans rapport avec la présence des leucocytes.

VI

DES SARCOSPORIDIES

ET DE LEUR ROLE DANS LA PATHOGÉNIE DES MYOSITES

Par M. le Dr L. PLUYMERS

Assistant de l'Institut d'anatomie pathologique et de bactériologie de l'Université de Liège.

Les sarcosporidies * ont fait, depuis leur découverte par Miescher [1] en 1843, l'objet de nombreux et importants travaux : leur nature, la place qu'elles doivent occuper dans la classification des êtres vivants, la façon dont elles pénètrent dans l'organisme de leur hôte, leur développement, leur mode d'action sur les tissus où elles se sont fixées constituent une série de questions très discutées et dont la plupart sont loin d'être complètement résolues.

Ce manque de résultats précis s'explique aisément quand on songe à la difficulté que l'on éprouve à distinguer ces parasites aux différents stades de leur développement, des éléments histologiques souvent modifiés parmi lesquels ils se trouvent, et à l'impossibilité dans laquelle on est actuellement de les isoler et de les étudier au moyen des différents procédés de culture utilisés dans les laboratoires.

Considérées comme résultant d'une altération pathologique des fibres musculaires par Miescher [1], et von Hessling [2], comme parasites végétaux par von Siebold [3], comme phase

* Ce nom a été donné par Balbiani en 1882 aux organismes parasitaires désignés primitivement sous les noms de tubes de Miescher ou de Rayney, de sarcocystes, de tubes ou utricules psorospermiques, de psorospermies musculaires (*Leçons sur les sporozoaires*, Paris, 1884, p. 106).

1. MIESCHER, *Verhandlungen der naturforsch. Gesellschaft zu Basel*, 1843.
2. VON HESSLING, *Zeitsch. f. wissensch. Zoologie*, 1854, t. V, p. 196.
3. VON SIEBOLD, *Id.*, 1851.

de développement du cysticerque par Rayney [1], les sarcosporidies sont actuellement rangées par la plupart des auteurs parmi les *organismes parasitaires animaux*. Elles constituent avec les grégarines, les coccidies, les myxosporidies et les microsporidies la grande classe des Sporozoaires établie par Leuckart [2]. Parasites comme tous les autres sporozoaires, elles vivent soit dans le tissu musculaire soit dans le tissu conjonctif. C'est sur cette différence de localisation que Blanchard [3] s'est basé pour diviser les Sarcosporidies en deux familles.

1° Les Balbianides (*parasites du tissu conjonctif*);

2° Les Miescherides (*parasites du tissu musculaire*), cette dernière famille se subdivisant elle-même en deux genres Miescheria et Sarcocystis.

Nous avons eu l'occasion d'examiner un grand nombre de muscles provenant d'animaux infectés par des sarcosporidies et si nos observations ne nous ont pas permis d'élucider complètement l'histoire du parasitisme de ces organismes, elles nous ont toutefois donné, au sujet de leur rôle dans la pathogénie des myosites, des résultats assez concluants qu'il nous a paru bon de publier.

Les nombreux auteurs qui se sont livrés à l'étude des sarcosporidies sont loin d'être unanimes à leur attribuer des propriétés phlogogènes.

Putz [4] refuse de les considérer comme agents des lésions inflammatoires observées chez des animaux qui en étaient porteurs; il s'agit pour lui d'une pure coïncidence et demande un examen attentif du système nerveux dans tous les cas de dystrophies musculaires.

Roloff [5] ne semble pas plus vouloir conclure à l'influence nosologique des sarcosporidies.

Schmidt [6] se déclare du même avis et récuse entre autres

1. Rayney, *Transact. roy. philosoph. Soc.*, t. CXLVII.
2. Leuckart, *Die parasiten des Menschen*, t. I, p. 238.
3. Blanchard, Note sur les sarcosporidies (*Bull. soc. zoolog. de France*, t. X.
4. Putz, *Archiv f. pathol. Anatomie*, Bd CIX, p. 144.
5. Roloff, *Zeitsch. f. prakt. Veter. W.* Bd II, p. 282.
6. Schmidt, *Handbuch der Fleischkund*, Leipzig.

leur rôle pathogène dans le cas de myosite décrit par Brouwier et Firket[1].

Röll[2] déclare que la présence de ces parasites ne paraît causer aucun préjudice à l'animal qui en est infesté; ils pourraient, mais seulement quand ils sont en nombre considérable dans les muscles, entraver les mouvements.

Par contre, Rieck[3], Laulanié[4], Firket[5], Damman[6], Günther[7], Siedamgrosky[8], Bertram[9], Schulz[10], Rabe[11], John[12], Zürn[13], Vinckler[14], Niederhausern[15], Pfeiffer[16] et d'autres admettent l'influence morbide des sarcosporidies.

Il est évident, qu'en règle générale, ces parasites immigrent et se développent dans l'organisme de leur hôte sans y causer aucun désordre. La preuve en est dans la grande fréquence de l'infection par les sarcosporidies chez nos animaux domestiques (80 p. 100 chez le porc d'après Herbst[17] et Rupprecht[18]) et le peu de fréquence de foyers inflammatoires dans leur musculature.

Aussi n'est-ce qu'après l'examen d'un grand nombre d'animaux et l'étude approfondie des sarcosporidies tant au point de vue de leur structure que de leur mode de développement, que l'on est autorisé à formuler des conclusions quant à leur rôle sur les tissus où elles se sont fixées.

1. Brouwier, *Écho vétérinaire*, 1883.
2. Röll, *Lehrbuch der Pathologie dies Miescher'chen*.
3. Rieck, *Deutsche Zeitsch. f. Thiermedicin*, 1888.
4. Laulanié, *Revue vétérinaire*, 1884, p. 57.
5. Firket, *Écho vetérinaire*. 1883.
6. Damman, *Archiv f. pathol. Anatom.*, 1867, p. 283.
7. Günther, *Beartheilungs lehre des Pferdes*. Hannover, 1859 et *Topographismyologie*, 1866.
8. Siedamorosky, *Wochens. f. Thierheilk. und Viehzucht.*, 1872, p. 97.
9. Bertram, *Zool. Jahrbücher*, *Abth. f. Morph. d. Thiere*. Bd V.
10. Schulz, *Der Thierarzt.*, n° 1.
11. Rabe, *Archiv f. pathol. Anat.* Bd. CIX, p. 149.
12. John, *Allgempathol. anat. von Birch. Hirschfeld*, 4 *aufl.* 1867.
13. Zürn. *Die Ei und Kugelförmigen Psorosp.*, Leipzig, 1878.
14. Vinckler, *Vet. W. im. Königreich Sachsen*, 1886, p. 41.
15. Niederhausern, *Zeitsch. f. Prakt. Veterinärwis.*, Bd I, p. 79.
16. Pfeiffer, *Zeitsch. f. Hygiene*, Bd IV, p. 402.
17. Herbst, *Nachricht. v. d. J. A. Universit. u. d. K. Gesellsch. d. W. zu Göttingen*, 1851.
18. Rupprecht, *Die Trichinen Krankheit im Spiegel. d. Hettsleatz Endemic beob.*, 1864.

Le matériel d'étude est loin d'être difficile à se procurer. l'infection par les sarcosporidies étant, comme nous venons de le dire, très fréquente. Un grand nombre d'animaux domestiques et sauvages, et particulièrement ceux qui appartiennent à la classe des mammifères, en sont souvent infestés. On en a décrit chez le buffle, le taureau, le bœuf, le veau, le cheval, le porc, le porc à masque, le sanglier, le cerf, le chevreuil, le mouton, la chèvre, le lièvre, le lapin, le singe, le kangouroo, le phoque, le chien, le chat, la souris et le rat. On a également décelé la présence de ces parasites chez plusieurs oiseaux : la poule (Rivolta[1], Silvestrini, Kühn[2]), le turdus merula et le corvus corax (Rivolta)[3], l'anas boschas, l'anas clypeata et l'habia ludovicia (Stiles)[4], le corbeau, le merle, la pie (Pfeiffer)[5]. Ce dernier en a même trouvé dans les muscles du barbeau en même temps que des myxosporidies et chez la tortue à côté de microsporidies, Bertram[6] en a rencontré chez un reptile, le platidactylus facetanus, et Henneguy chez un invertébré, la crevette.

Chez ces différents animaux les sarcosporidies siègent dans les fibres musculaires ou dans le tissu conjonctif intermusculaire. Les fibres musculaires généralement entreprises sont celles des muscles striés du tronc et des membres et particulièrement celles qui sont voisines du tissu conjonctif interfasciculaire. On en a cependant trouvé dans les muscles de l'œil, du larynx, de l'œsophage, et dans le myocarde ; nous avons même vu la langue de certains animaux farcie d'une quantité innombrable de ces parasites. Jamais on n'en a découvert dans les épithéliums ni dans le système nerveux. Zurn[6] a bien décrit deux tubes psorospermiques dans l'écorce cérébrale, mais il n'est nullement démontré qu'il se soit agi là de sarcosporidies.

Enfin leur présence chez l'homme, après avoir été longtemps contestée, a été bien établie en ces dernières années

1. Rivolta, *Dei parasiti vegetali*. Torino, 1873, p. 390.
2. Kühn, *Mittheil. d. landwirt. Institut. d. Univ.* Halle, 1865.
3. Stiles, *U. S. depart. of agricult. Bull.*, n° 3.
4. Pfeiffer, *Arch. f. pathol. Anatom.* Bd 122, 1890.
5. Bertram, *Zool. Jahrbüchr. Abth. f. Morph. d. Thiere*, V, 1892.
6. Zurn, *loc. citat.*

par les observations de Rosenberg [1], Hadden [2], Klebs [3], Koch [4], Eve [5], Targett [6], Kartulis [7], Baraban et Saint-Remy [8].

La RECHERCHE DES SARCOSPORIDIES se fait aisément en dissociant de petits lambeaux musculaires et en les examinant dans la glycérine après les avoir ou non colorés par le picro-carmin ou la solution aqueuse de bleu de méthylène par exemple. L'acide acétique à 20 p. 100 facilite aussi l'examen en éclaircissant fortement les fibres musculaires.

On parvient même quelquefois à déceler à l'œil nu la présence des sarcosporidies qui se présentent alors sous forme de petits éléments blanchâtres, filiformes, allongés dans le sens des fibres.

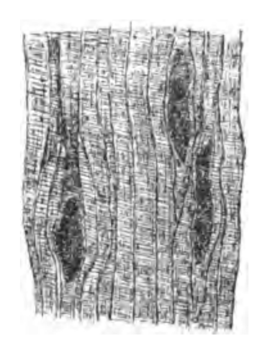


Fig. 1. — (Obj. 2, chambre claire de Leitz.) — Sarcosporidies logées à l'intérieur de fibres musculaires.

Pour l'étude du parasite nous préférons toutefois à la dissociation l'emploi du microtome à congélation. Nous laissons durcir de petits morceaux de muscles dans l'alcool absolu pendant douze à vingt-quatre heures, puis, après un séjour de deux à trois heures dans la formaline à 1 p. 100 nous les lavons pendant quinze à vingt minutes dans l'eau distillée, nous congelons et débitons en coupe. Cette méthode de préparation, assez rapide, a l'avantage de moins altérer les tissus et de se prêter mieux à l'emploi des matières colorantes et à l'usage de forts grossissements.

Nous avons employé, comme colorants, le picro-carmin, le bleu de méthylène, le violet de gentiane et surtout l'éosine et l'hématoxyline. L'acide osmique et le chloroforme nous ont servi à différencier les éléments graisseux.

1. ROSENBERG, *Zeitsch. f. Hygiene*. Bd XI, p. 435.
2. HADDEN, *Transact. of the pathol Soc. of London*, XXXIV, p. 235.
3. KLEBS, *Die allgem. pathol.* Iena, in-8°, I, p. 291.
4. KOCH, *Arbeit. aus dem Kais. Gesundheitsamt.*, t. III Anlagen, p. 64-65.
5. EVE, *Transact. of the pathol. Soc. of London*, XL, p. 444.
6. TARGETT, *Transact. of the pathol. Soc. of London*, XLI, p. 170.
7. KARTULIS, *Zeits. f. Hygiene*, XIII, p. 1, 1893.
8. BARABAN et SAINT-REMY, *Bull. de la Soc. de biologie*, I, p. 201 et *Bibliographie anatomique*, 1894, p. 79.

A un faible grossissement les sarcosporidies offrent l'aspect de corps allongés, cylindriques, effilés à leurs deux extrémités ou arrondis à une extrémité et effilés à l'autre, peu réfringents, d'apparence granuleuse et nettement limités de la substance contractile (fig. 1). Elles occupent en général le centre de la fibre musculaire, confondant leur grand axe avec celui de la fibre qui les héberge ; plus rarement elles siègent un peu excentriquement et se trouvent plus rapprochées du sarcolemme d'un côté que de l'autre (fig. 1). Nous les avons en tout cas toujours vues entourées de toute part par la substance musculaire. La fibre qui contient ce parasite est généralement dilatée : elle peut avoir trois ou quatre fois le volume normal. Enfin une même fibre peut en contenir deux.

La longueur des sarcosporidies varie de 0,5 à 3 millimètres ; chez le cochon elle est le plus souvent de 1,5 mm. environ. On en a cependant décrit de plus de 15 millimètres chez la souris et le rat et Manz[1] en indique de 62,8 millimètres chez le chevreuil. Leur largeur peut aller jusqu'à 0,4 millimètres.

Nous n'avons jamais constaté de mouvements dans les sarcosporidies examinées dans des muscles tout à fait frais et sur platine chauffante.

A un fort grossissement on peut voir que la *membrane d'enveloppe* du parasite n'est pas identique dans tous les cas. Tandis que les sarcosporidies que l'on range dans le genre Miescheria possèdent une cuticule mince, anhiste (fig. 2), celles du genre sarcocystis présentent une membrane plus épaisse et structurée dont la largeur va jusque 13 µ. On y distingue une striation transversale bien apparente sur la nature de laquelle les avis sont partagés. Tandis que pour Virchow[2] elle serait due à la présence d'un reste de substance contractile autour du parasite, Rayney[3], Rivolta[4], Siedamgrosky[5], Laulanié[6] et d'autres croient qu'il s'agit

1. Manz, *Archiv f. mikrosk. Anatom.*, t. III, p. 345.
2. Virchow, *Archiv f. pathol. Anatom.*, 1866, Bd XXXVII.
3. Rayney, *loc. citat.*
4. Rivolta, *Il medico veterinario*, Torino, 1869.
5. Siedamgrosy, *Wochens. f. Thierheil. und Viehzucht*, 1872, p. 97.
6. Laulanié, *Revue vétérinaire*, 1884, n° 2, p. 57.

plutôt d'une bordure de petits cils raides, de grosseur variable, immobiles, et Manz [1] de cils ou de fissures produites dans la cuticule.

Pour Leuckart [2] la membrane est traversée par une série de canalicules parallèles ; l'aspect cilié serait dû, d'après lui, à la désagrégation de la partie externe, ce qui déterminerait la formation de bâtonnets.

Braun[3] croit la partie externe de la cuticule constituée par des replis qui, normalement accolés l'un à l'autre, se sépareraient lors des manipulations auxquelles on soumet les préparations.

Sans vouloir trancher la question dans le sens de Leuckart ou de Braun, nous ne croyons pas pouvoir admettre la présence des cils vibratiles.

Pfeiffer [4] considère l'enveloppe comme une couche plasmatique extérieure qu'il compare à l'ectosarque des myxosporidies, et la striation comme due à de gros poils qu'il assimile aux pseudopodes; il appuie sa manière de voir sur l'apparition de lents mouvements amœboïdes du parasite qu'il dit avoir observés sur couvre-objet chauffé.

Braun [5], se basant sur la rigidité de la membrane d'enveloppe et sa délimitation nette vers l'intérieur, croit l'opinion de Pfeiffer plus fondée sur des modifications dues à la méthode de préparation que sur la réalité. Aucun autre auteur, à part Perroncito [6] qui prétend que les sarcosporidies pourraient se mouvoir à l'intérieur des fibres en laissant des traces de leur passage, ne signale de mouvements chez le parasite. Laulanié[7] semble toutefois admettre que sous l'influence de manœuvres de dissociation pratiquées sur des muscles parfaitement frais, les parasites pourraient exécuter quelques mouvements et se dégager des faisceaux primitifs.

L'épaisseur de la membrane d'enveloppe n'est pas en rap-

1. Manz, *loc. citat.*
2. Leuckart, *loc. citat.*
3. Braun, *Die thierischen Parasiten des Menschen.* Wurzburg, 1895.
4. Pfeiffer, *Untersuch. üb. d. Krebs* Iena, 1893, p. 42.
5. Braun, *loc. citat.*
6. Perroncito, *Il medico veterinario.* Torino, 1869.
7. Laulanié, *loc. citat.*

port avec les dimensions de la sarcosporidie ; elle va toujours en augmentant légèrement vers les extrémités.

A la face interne de la cuticule se trouve une seconde membrane mince, anhiste, de laquelle on voit partir des *cloisons* délicates, s'anastomosant entre elles et circonscrivant ainsi des *compartiments* bien distincts les uns des autres (fig. 2,*c*). Ce dernier point a été parfaitement établi par Bertram[1], qui a vu le rasoir enlever le contenu d'une de ces loges tout en laissant intact celui des voisines.

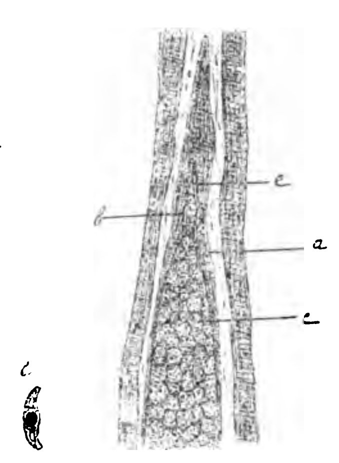


Fig. 2. —(Obj. 7, chambre claire de Leitz.) — Sarcosporidie vue à un fort grossissement.

a. Fibre musculaire qui enveloppe le parasite. — *b*. Extrémité occupée par les corpuscules brillants. — *c*. Spores composées par les amas de sporozoïde et logées dans les compartiments. — *d*. Sporozoïde isolé (fortement agrandi). — *e*. Dissociation du faisceau de fibrilles.

Le contenu des loges est composé d'une quantité de petits corpuscules allongés auxquels on a donné le nom de *sporozoïdes* ou d'éléments représentant des stades de développement de ces derniers. On a appelé *spores* les masses sphériques constituées par les amas de sporozoïdes dans les compartiments (fig. 2, *c*). Ces masses remplissent tout le tube parasitaire, sauf aux extrémités où elles laissent un petit espace plus clair dans lequel on voit quelques petits éléments brillants (fig. 2,*b*).

Les sporozoïdes sont des corpuscules sans membranes, semi-lunaires, falciformes, réniformes, fusiformes ou en forme de massue (fig. 2, *d*). Leur protoplasme est très finement granulé et contient un noyau et souvent une ou deux taches claires. Ces dernières sont considérées comme vacuoles par la plupart des auteurs ; Leuckart[2] prétend qu'elles

1. Bertram, *loc. citat.*
2. Leuckart, *loc. citat.*

ne se forment qu'ultérieurement et manquent au début de la formation du sporozoïde. D'après Neumann [1] on voit quelquefois de petits points obscurs aux extrémités du sporozoïde.

A côté de ces formes ordinaires plusieurs auteurs en ont décrit d'autres : ainsi Damman [2] a vu dans les sarcosporidies de la brebis de petits corps à prolongements filiformes ; Pagenstecher [3], dans celles du porc à masque, des sporozoïdes en forme de spermatozoïdes se mouvant rapidement et d'autres paraissant comme tordus ; Pfeiffer [4], chez le porc de petits corps en croissant avec noyau, corpuscules très réfringents et à l'un des pôles une vésicule striée transversalement. Huet enfin a vu chez l'otarie des sarcosporidies ne contenant que des corpuscules naviculaires.

Nous ne connaissons encore rien de bien précis sur la façon dont les sarcosporidies pénètrent chez leur hôte. L'infection se fait très probablement par la voie digestive ; de là les germes se répandraient dans l'organisme et se fixeraient dans les muscles [5].

Le MODE DE DÉVELOPPEMENT est mieux connu. Un ou plusieurs germes pénètrent à l'intérieur d'une fibre musculaire, cette pénétration étant facilitée, d'après Putz [6], par une certaine altération fragmentaire qu'il dit avoir souvent observée dans les muscles des animaux. Le germe, une fois fixé, s'accroît bientôt et ne tarde pas à s'entourer d'une membrane d'enveloppe. Le corps cellulaire se divise ensuite pour former de grosses cellules arrondies, à plasma homogène et noyau volumineux, irrégulier. Ces cellules ont été appelées *cellules mères des sporoblastes* par Bertram[7] et *sporoblastes* par Pfeiffer [8].

1. NEUMANN, *Traité des maladies parasit. non microb. des an. domestiques* p. 567.
2. DAMMAN, *loc. citat.*
3. PAGENSTECHER, *Verh. d. nat. medic V. Heidelberg*, IV, p. 20.
4. PFEIFFER, *loc. citat.*
5. Les essais d'infection entrepris par Pfeiffer, Bertram, Manz, Siedamgrosky, Moulé, Kaspareck sont restés infructueux.
6. PUTZ, *Archiv. f. pathol. anatom.* Bd. CIX.
7. BERTRAM, *Loc. citat.*
8. PFEIFFER, *Die Protozoen als Krankheitsweger Jena*, 1890.

Dans chacun de ces éléments cellulaires on observe, à un stade ultérieur du développement, une division du noyau suivie bientôt de la division du corps cellulaire; il se forme de la sorte à leurs dépens deux ou plusieurs cellules qui sont les *sporoblastes* de Bertram et les *spores* de Pfeiffer.

Ces cellules sont arrondies, ovalaires, à contours parfois polyédriques, entourées d'une membrane mince et contenant un noyau volumineux ; elles laissent souvent entre elles des espaces remplis d'une substance granuleuse de nature protoplasmatique.

Primitivement délimité par une membrane mince, le parasite montre bientôt deux couches dans sa capsule d'enveloppe.

C'est au pourtour des spores que se forme la substance trabéculaire qui constitue les cloisons, tandis que le protoplasme et le noyau se divisent en une quantité de petites cellules rondes qui donneront chacune naissance à un sporozoïde. Il n'est nullement démontré que ces derniers puissent, comme le pensent Hessling, Manz et Pfeiffer [1], se diviser à leur tour.

Ces différents stades de développement peuvent s'observer soit sur des sarcosporidies d'âge différent, soit sur un même tube parasitaire en voie d'accroissement, la division cellulaire se poursuivant à l'extrémité tandis que le centre est déjà complètement différencié.

L'étude du SORT ULTÉRIEUR des sarcosporidies arrivées à leur complet développement est étroitement liée à celle des lésions de myosites que l'on observe quelquefois dans les muscles des animaux infectés par ces parasites.

La question de savoir ce que deviennent ces tubes parasitaires a été tranchée dans des sens bien différents. Pour un grand nombre d'auteurs, parmi lesquels nous citerons Bertram, Laulanié, Braun et à l'avis desquels nous nous rangeons, l'évolution des sarcosporidies finit avec la formation complète des sporozoïdes. Les parasites persistent plus ou moins longtemps dans cet état, le plus souvent jusqu'à la

1. PFEIFFER, *Untersuch. über den Krebs.* Iéna, 1893, p. 42.

mort de leur hôte ; exceptionnellement ils subissent des altérations dégénératives aboutissant à leur destruction après avoir amené l'inflammation des parties voisines du tissu musculaire.

Pfeiffer, au contraire, distingue deux formes dans les sarcosporidies : une forme passagère ou de multiplication et une forme durable, sans pouvoir toutefois leur attribuer de différence morphologique appréciable. Les tubes de multiplication éclateraient après un laps de temps indéterminé et mettraient leurs sporozoïdes en liberté ; ceux-ci deviendraient globuleux, prendraient des mouvements amœboïdes et s'avanceraient dans le tissu conjonctif interfasciculaire enflammé par suite de l'irritation due à l'éclatement du tube et à la migration des germes. Ces derniers seraient difficilement distingués des leucocytes dont ils ont pris la forme. Finalement les sporozoïdes pénétreraient dans l'intérieur d'autres fibres musculaires et y deviendraient le point de départ de nouveaux tubes, qui eux seraient durables, tandis que les restants du tube primitif disparaîtraient. Il y aurait donc une véritable *auto-infection* s'accompagnant d'inflammation.

L'hypothèse de Pfeiffer ne nous semble pas devoir être adoptée, car elle ne s'appuie sur aucun fait certain. Cet auteur dit bien avoir observé sur platine chauffante la migration des germes dans les muscles du cochon, mais cette observation n'a pu être répétée par aucun autre observateur.

D'abord, comme nous l'avons déjà fait remarquer, Pfeiffer n'a pu relever aucune différence de forme entre les deux espèces de tubes, ni signaler sûrement la présence des germes migrateurs au milieu des éléments histologiques. Il explique ce dernier fait par les changements de forme que subiraient les sporozoïdes dès leur sortie de la sarcosporidie et qui seraient analogues à ceux qu'il a observés en examinant le contenu des kystes psorospermiques de l'œsophage du mouton dans de la salive humaine chauffée : les germes perdraient bientôt leur aspect falciforme pour devenir globuleux et prendre des mouvements amœboïdes, puis finalement resteraient au repos en s'arrondissant.

Bertram, en se plaçant dans les mêmes conditions, a bien

constaté ces transformations, mais il les attribue à l'action du milieu dans lequel sont plongés les sporozoïdes : ceux-ci se boursoufleraient et prendraient des formes arrondies. Il s'agirait donc, non de mouvements spontanés, mais d'altérations morbides.

Signalons encore, avec Braun, que nous n'avons jamais vu de sarcosporidies privées de leur contenu et que de plus nous avons constaté, ainsi que Bertram, des tubes intacts mais dont le contenu était en voie de dégénérescence. Qu'au contraire, quand il nous a été donné de voir un tube dont la paroi avait éclaté et qui laissait échapper son contenu, celui-ci était profondément modifié et se présentait comme un détritus granuleux dans lequel on ne retrouvait plus aucun élément constitué.

L'accumulation de sarcosporidies en certains endroits n'est pas non plus pour nous une preuve d'auto-infection partant d'un centre d'infection primitif, y rencontrât-on même des formes à différents stades de leur développement. Il est probable, en effet, que l'organisme est envahi par un grand nombre de germes et que ceux-ci, soumis aux mêmes influences, se fixent aux mêmes endroits (dans l'œsophage des ruminants par exemple, ce serait dû au long séjour des aliments dans les parties supérieures du tube digestif).

De plus, les différents stades de développement s'expliquent aisément par des infections successives, les animaux vivant en général dans les mêmes conditions hygiéniques.

La structure et le développement des sarcosporidies nous étant connus, il nous reste à déterminer si oui ou non on doit leur attribuer un rôle dans la PATHOGÉNIE DES MYOSITES que l'on observe parfois chez des animaux infectés par ces parasites.

La question est assez difficile à résoudre, car dans les quelques rares cas dont on peut faire l'examen on se trouve le plus souvent en présence d'un stade ultime du processus inflammatoire alors que le centre des foyers est déjà en grande partie dégénéré (fig. 8 et 10).

Par l'emploi des méthodes de colorations utilisées pour la recherche des microbes dans les tissus nous n'avons

jamais pu déceler, dans les tissus enflammés, d'organismes à l'action desquels nous eussions pu attribuer l'inflammation. Ce n'est que par l'étude de plusieurs séries de coupes successives faites après fixation et double coloration par l'éosine et l'hématoxyline que nous sommes parvenus à établir une relation certaine entre la présence des sarcosporidies et celle de la myosite.

Fig. 3. — (Obj. 3, chambre claire de Leitz.) — Sarcosporidie ayant pris un énorme développement et ayant fait éclater la fibre.

Pour ne pas devoir nous répéter, nous exposerons à la fois nos déductions sur la marche du processus inflammatoire et les observations microscopiques dont elles sont tirées.

Logée à l'intérieur d'une fibre musculaire, la sarcosporidie doit, pour se développer, refouler dans tous les sens la substance contractile, et vaincre la résistance qu'elle éprouve de toutes parts. Celle-ci est beaucoup moindre dans le sens longitudinal, les fibrilles se laissant dissocier et repousser contre le sarcolemme; le parasite pourra de cette façon envahir toute la longueur de la fibre primitive (fig. 2, *e*).

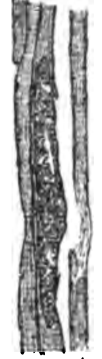


Fig. 4. — (Obj. 2, chambre claire de Leitz.) — Sarcosporidie en grande partie dénudée et ayant par compression amené la nécrose d'une fibre musculaire voisine (*c*).
a. Fibre musculaire atrophiée.

Dans le sens transversal, au contraire, la résistance est beaucoup plus forte, le sarcolemme ne se laissant distendre que dans une certaine mesure. C'est ce qui nous explique la forme allongée que prennent les Méschierides, tandis que les Balbianides, logées dans le tissu conjonctif, sont toujours plus arrondies et plus volumineuses. Le développement se poursuit jusqu'à ce que le parasite ait amené la fibre au maximum de distension que lui permet son élasticité, et alors il doit forcément s'arrêter; la sarcosporidie restera dans cet état tant que rien ne viendra rompre l'équilibre établi.

La nutrition vient-elle à se troubler dans la fibre, par suite par exemple des excitations morbides dues à la présence du parasite, ce dernier augmentera de volume à cause de la moindre résistance qu'il éprouve, et finalement fera éclater le sarcolemme, après avoir amené, par compression, la destruction de la substance contractile et avoir même profondément altéré les fibres voisines (fig. 3 et 4).

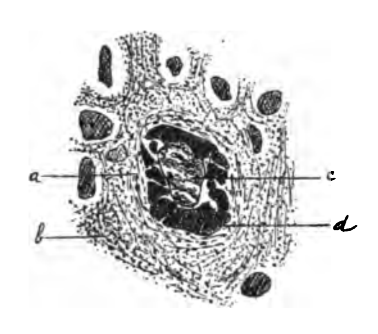


Fig. 5. — (Obj. 3, chambre claire de Leitz.) — Coupe transversale d'un foyer inflammatoire.

a. Couche de cellules épithélioïdes. — *b*. Couche de leucocytes. — *c*. Sarcosporidie en partie dégénérée. — *d*. Fragments de fibres musculaires.

Tandis que primitivement la sarcosporidie n'était en contact direct qu'avec la fibre musculaire qui la séparait du tissu conjonctif et empêchait son action irritante de s'étendre jusqu'à lui, maintenant, comme le dit Laulanié[1], la barrière est rompue. et le tissu interfasciculaire irrité ne va pas tarder à manifester des phénomènes inflammatoires. Ces phénomènes consistent, comme dans toute inflammation, en une multiplication active des cellules conjonctives et un afflux considérable de leucocytes amenant la formation d'un foyer inflammatoire analogue à ceux que l'on observe dans la tuberculose (fig. 5 et 6). On voit au centre le parasite, entouré de fragments de fibres musculaires; puis, en allant vers la périphérie, une couche de cellules épithélioïdes et l'agglomérat de leucoytes; il nous a été donné une fois d'y constater la présence de cellules géantes. L'amas de fragments musculaires tend à nous faire croire que les fibres primitivement accolées à celle qui contenait le parasite sont également le siège de troubles dégénératifs et de fragmentation. Quant aux cellules épithélioïdes, elles sont moins grandes que celles que l'on rencontre dans les tubercules.

Par suite d'un défaut de nutrition, il se produit, comme

1. Laulanié, *Loc. citat.*

dans toute accumulation considérable d'éléments cellulaires privée de vaisseaux, des modifications dégénératives au centre du foyer. Ces modifications sont rendues sensibles par un aspect moins net du contour de la sarcosporidie, et une différence notable dans la façon de se comporter de celle-ci vis-à-vis des matières colorantes.

Tandis que normalement les coupes qui ont été soumises à la double coloration par l'éosine et l'hématoxyline nous

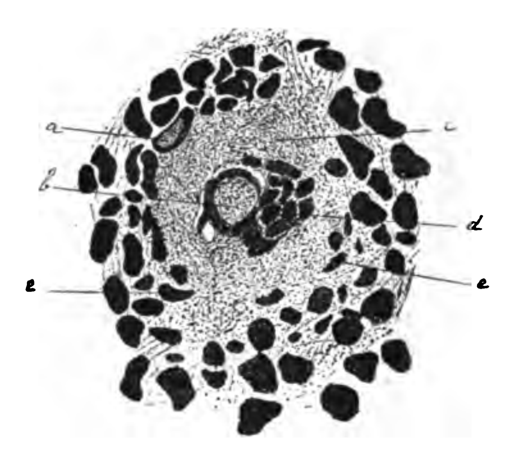


Fig. 6. — (Obj. 4, chambre claire de Leitz.) — Coupe transversale d'un foyer inflammatoire.

a. Sarcosporidie intacte. — *b.* Sarcosporidie en voie de dégénérescence. — *c.* Infiltration cellulaire. — *d.* Fragments musculaires. — *e.* Fibres déformées et atrophiées.

montrent les fibres musculaires colorées en rose, et le parasite en bleu violacé, c'est l'inverse que nous observons ; la sarcosporidie prend une teinte rosée, tandis que les fragments de substance contractile qui l'entourent se colorent très inégalement en violet.

Les fibres musculaires voisines, repoussées et même englobées par l'infiltration cellulaire, prennent également part au processus, car on constate une augmentation considérable de leurs noyaux.

Ultérieurement, la membrane même du parasite peut se rompre ; elle laisse alors échapper un détritus granuleux, dans lequel on ne reconnaît plus d'éléments différenciés

(fig. 7). A ce moment l'infiltration cellulaire a encore augmenté, et on y distingue au fort grossissement de nombreuses cellules conjonctives et des leucocytes; elle s'étend plus ou moins loin entre les fibres musculaires, et se montre

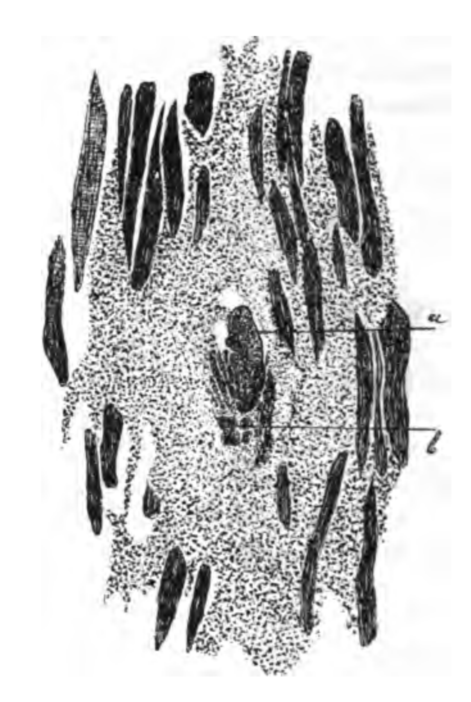


Fig. 7. — (Obj. 4, chambre claire de Leitz.) — Foyer inflammatoire coupé longitudinalement.

a. Sarcosporidie dégénérée en voie de fragmentation. — b. Fragments musculaires.

souvent reliée à un ou plusieurs capillaires voisins par des traînées cellulaires.

Les fibres musculaires englobées dans le territoire enflammé sont plus ou moins atrophiées, quoique montrant toujours nettement leur striation. La plupart d'entre elles ont également subi des modifications de forme, et se sont incurvées ou même enroulées en spirale (fig. 9) ; il en est même dont l'extrémité plongeant dans le foyer inflammatoire a subi une véritable dissociation, et s'y résout

en un pinceau de fibrilles[1]. La substance contractile de quelques-unes des fibres peut même avoir complètement disparu, et la cavité du sarcolemme se trouve remplie de leucocytes.

Peu à peu la dégénérescence caséeuse s'étend aux parties centrales de l'infiltration cellulaire et il s'y fait un dépôt de sels calcaires (fig. 8 et 10).

L'inflammation se termine alors par l'organisation du tissu de granulation amenant la formation d'une véritable coque conjonctive (fig. 11). D'autres fois, il semble que les parties dégénérées ont été résorbées, et il ne reste plus qu'un îlot de tissu fibreux.

Il n'est pas rare d'observer dans les foyers inflammatoires, au milieu des fragments de fibres musculaires, des sarcosporidies plus ou moins dégénérées, mais ayant pris des formes beaucoup plus arrondies (fig. 7). Cela est dû à ce que, lors de la destruction de la fibre qui contenait le parasite et le maintenait dans sa forme allongée, celui-ci est devenu plus globuleux.

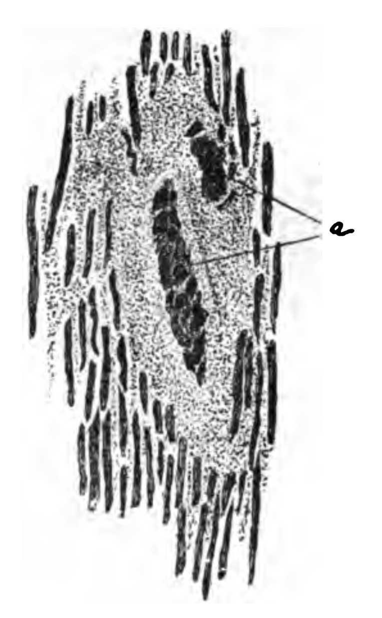


Fig. 8. — (Obj. 2, chambre claire de Leitz.) — Foyer inflammatoire coupé longitudinalement.

a. Centre dégénéré et calcifié. — Autour des masses calcaires on aperçoit une bande claire due à la dégénérescence des parties centrales de l'infiltration.

Il s'agit donc ici d'une myosite interstitielle amenant la destruction des éléments musculaires et s'étendant à un plus ou moins grand nombre de muscles et à des degrés variables

1. Nous croyons bon de rappeler à ce sujet que ces modifications pathologiques des fibres ont été observées par Pfeiffer dans tous les foyers inflammatoires qu'il a déterminés, au cours de ses essais d'infection, par l'injection intramusculaire de sporozoïdes de sarcosporidies.

pour chacun d'eux, suivant le nombre des foyers inflammatoires et l'intensité de la réaction.

Les lésions peuvent être tellement étendues qu'en certains endroits on ne retrouve plus que quelques petites masses de tissu musculaire englobées dans du tissu fibreux et pouvant même, comme le montrait nettement la viande du taureau examiné par Brouwier[1], ne plus représenter qu'à peine le dixième du volume total.

Nous avons eu l'occasion d'examiner des morceaux de muscle de cet animal conservés au musée d'anatomie pathologique, et nous rendre compte de l'état des lésions inflammatoires.



Fig. 9. — (Obj. 1/12, chambre claire de Leitz.) — Fibres musculaires atrophiées et déformées.

Pas plus que le professeur Firket, qui en fit l'examen en 1883, nous n'avons pu *sûrement* déterminer la relation entre les tubes de Miescher, trouvés dans les muscles et les modifications profondes qu'on y observait. Nous n'en concluons pas moins avec lui à la nature grégarineuse de l'affection et ne partageons nullement à ce sujet l'avis de Schmidt[2], qui nie dans ce cas l'intervention des sarcosporidies. Nous nous trouvons ici en présence de la période terminale du processus inflammatoire, alors que le parasite a disparu, et, en nous basant sur les résultats de nos examens d'autres cas de myosite, nous croyons pouvoir conclure de l'effet à la cause.

Tandis qu'à notre avis, comme à celui de Laulanié, les tubes de Miescher ne déterminent de l'inflammation que lors de leur complet développement, Rieck[3] attribue le début de la myosite à l'invasion du tissu musculaire par les jeunes germes introduits dans l'organisme. Il divise le processus inflammatoire en trois stades qui seraient en rapport avec trois périodes de la vie du parasite.

1. Brouwier, *Écho vétérinaire*, 1883.
2. Schmidt, *Handbuch der Heischkunde*, Leipzig, 1884.
3. Rieck, *Deutsch. Zeitsch. f. Thiermedicin*, 1888.

Dans le *premier stade* on observerait une myosite aiguë, due comme nous venons de le dire à l'envahissement du tissu intermusculaire par les germes de sarcosporidies. On observerait à ce stade dans le muscle enflammé des éléments particuliers qu'il considère comme des formes de développement.

Pendant le *deuxième stade*, les germes se développeraient dans l'intérieur des fibres où ils ont pénétré en même temps que la myosite passerait à l'état chronique avec organisation de l'exsudat inflammatoire.

Enfin, le *troisième stade* serait caractérisé par la dégénérescence fragmentaire des fibres infectées, nouvelle poussée inflammatoire et finalement dépôt de sels calcaires dans le tissu conjonctif de néoformation.

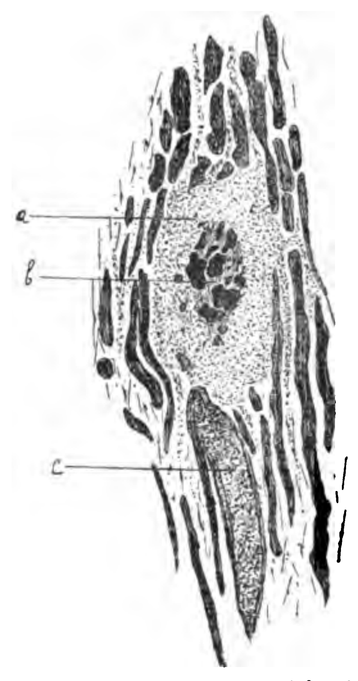


Fig. 10. — (Obj. 3, chambre claire de Leitz.) — Foyer inflammatoire coupé longitudinalement.

a. Infiltration cellulaire. — *b*. Masses dégénérées et calcifiées. — *c*. Sarcosporidie ayant pris un énorme développement et commençant à désagréger la fibre qui la contient.

Nous ne pouvons admettre les données de Rieck. Si nous n'avons jamais pu observer l'invasion des muscles par les germes des sarcosporidies et que par conséquent nous nous sommes trouvés dans l'impossibilité de juger de l'action irritante que leur attribue cet auteur, nous n'avons par contre jamais vu de trace d'inflammation au pourtour de parasites développés ou en voie de développement (fig. 1 et 2). Nous avons au contraire assisté à l'éclosion de la myosite déterminant la destruction dégénérative du parasite complètement développé et de la fibre qui le contient (fig. 5). Si, au cours de nos observations nous avons trouvé dans nos préparations des foyers

d'infiltration sans pouvoir y déceler la présence d'un parasite, nous avons pu nous convaincre par l'examen de coupes successives que cela était dû à ce que le nodule inflammatoire avait été coupé au-dessus ou au-dessous de l'endroit occupé par la sarcosporidie.

Quant aux observations faites par certains auteurs et qui tendraient à attribuer aux sarcosporidies ou à des organismes analogues la cause pathogène de polymyosites progressives observées chez l'homme, elles s'appuient sur trop peu de faits certains pour que l'on puisse les prendre en considération. Il est toutefois intéressant de faire remarquer qu'Unvewicht a constaté chez quatre malades ayant succombé en trois, cinq et demie, dix et onze semaines à des lésions musculaires rapides, des symptômes analogues à ceux observés dans la myosite grégarineuse du porc.



Fig. 11. — (Obj. 4, chambre claire du Leitz.) — Masses calcifiées entourées d'une capsule conjonctive.

Nous croyons pouvoir formuler comme suit *nos conclusions au sujet de l'action des sarcosporidies sur les tissus de leur hôte :*

1° Ces organismes vivent généralement en parasites inoffensifs.

2° Exceptionnellement ils deviennent la cause de lésions inflammatoires plus ou moins étendues avec destruction de tissu musculaire et pouvant même déterminer la mort si c'est un organe essentiel à la vie qui est atteint (cœur, diaphragme).

3° Les lésions inflammatoires n'apparaissent qu'après développement complet du parasite et après la rupture de la fibre qui le contient.

4° L'inflammation se termine toujours par l'organisation du tissu d'infiltration.

BIBLIOGRAPHIE DES SARCOSPORIDIES

1843. Miescher. — *Verhandlungen der naturforsch. Gesellschaft zu Basel.*
1851. Herbst. — *Nachrichten v. d. J. A. Univers. u. d. K. Gesellsch. d. Wissen. zü Göttingen.*
— Von Siebold. — *Zeitschr. f. wissen. Zool.*, t. V.
1854. Von Hessling. — *Zeits. f. wissensch. Zool.*, Bd V, p. 196.
1858. Rayney. — *Transact. roy. philosoph. Soc.*, CXXVII.
1859. Derselbe. — *Mémoires de la Société de Biologie*, t. V.
— Gunther. — *Beartheilungslehre des Pferdes Hannover*, s. 254.
1863. Krause. — *Zeitschr. f. ration Medizin*, p. 136.
— Waldezer. — *Centralblatt f. d. med. Wissenschaften*, p. 849.
— Lindemann. — *Bull. de la Soc. imp. des natural. de Moscou*, t. XXXVI, p. 425.
— Balbiani. — *Compt. rendus de l'Ac. des Sciences*, t. LI.
1864. Rupprecht. — *Die Tuchenen Krankheit. in Spiegel d. Hettsledter Endemic Beobachtet.*
— Lieberkuhn. — *Müller's Archiv f. Anat. und Phys.*
1865. Pagenstecher. — *Verh. d. nat. medic. Ver. Heidelberg*, VI, p. 20.
— Ripping. — *Zeits. f. ration. Medizin*, p. 133.
— Kuhn. — *Mittheil d. landwirt Instit. d. Univ. Halle.*
— Leisering und Winckler. — *Bericht f. d. Vet. Wesen im Kõnigreieh Sachsen*, s. 41.
— Virchow. — *Archiv f. pathol. Anatom.*, Bd XXXII, s. 356,
1866. Virchow. — *Archiv f. pathol. Anat.*, Bd XXXVII.
— Cobbold. — *The Lancet*, p. 88.
— Leisering und Winckler. — *Archiv f. pathol. Anat.*, Bd XXXVII.
— Gunther. — *Topographische Myologie*. Hannover.
— Beale. — *Scient. Revue*, vol. V.
1867. Manz. — *Archiv f. mikrosk. Anatom.*, Bd III, p. 345.
— Damman. — *Archiv f. pathol. Anat.*, Bd LXI, p. 283.
— Johne. — *Archiv f. mikrosk. Anatom.*, Bd XIII.
— Roloff. — *Archiv f. pathol. Anatom.*, Bd XLIII.
— Johne. — *Allgem. pathol. Anatom. von Birch Hirschfeld*, 4 *Aufl.*
1868. Lendemann. — *Deutsche Zeitsch. f. d. Staatsarzn*, t. XXVI.
— Ratzel. — *Archiv f. Naturgesch.*
1869. Perroncito. — *Il medico veterinario*. Torino.
— Rivolta. — *Il medico veterinario* Torino (Journal des Vétérinaires du Midi, 1869, p. 445 et 521).
1872. Siedamgrotzky. — *Wochens. f. Thierheilk : und Viehzucht*, p. 97.
— Siedamgrotzky. — *Recueil de médecine vétérinaire*, p. 460.
— Rivolta. — *Psorospermosi epizootica nei gallinacei*, in-8°.
— Roll. — *Lehrbuch der pathologie : die Miescher'schen.*

1873. V. NIEDERHAUSERN. — *Zeitsch. f. Prakt. Veterinärwis.*, Bd I, p. 79.
— RIVOLTA. — *Dei parasiti vegetali.* Torino, p. 390.
— LEISERING. — *Zeitsch. f. Prak. Veterinärwis*, Bd I.
1874. RIVOLTA. — *Giorn. di. anat. fisiol. e. patol. degli animali*, p. 257.
— LURN. — *Die pflanzlichen parasiten.* Weimar, p. 453.
— KLEBS. — *Archiv e. pathol. Anat.*, Bd XLI.
— ROLOFF. — *Lutz Zeitsch. f. prakt. veter. W.*, Bd II, s. 282.
1877. DAVAINE. — *Traité des Entozoaires.*
1878. LURN. — *Die Ei-und Kugelförmigen Psorosperm. als Ursache von Hausthierkrankheiten.* Leipzig.
— BEALE. — *The microscope in Medicine.* London, p. 485.
1879. BARANSKY. — *Oester. Viertelzahrschrift f. wissensch. Veter.*
1880. BUTCHLI. — *Bronn's, Klassen und Ordnungen des Thierreichs.*
1882. HUET. — *Bulletin de la Soc. de Biologie*, 1882.
1883. BROUWIER. — *Écho vétérinaire.*
— HADDEN. — *Transact. of the pathol. Soc. of London*, t. XXXIV, p. 236.
1884. BALBIANI. — *Leçons sur les Sporozoaires.* Paris, p. 106.
— LAULANIÉ. — *Revue vétérinaire*, 9e année, n° 2, p. 57.
— SCHMIDT. — *Handbuch der Fleischkund.* Leipzig.
— MAYER. — *Centralblatt von Rosenthal* (1er mai).
1885. BLANCHARD. — *Bull. de la Soc. zool. de France*, t. X, p. 244.
— BLANCHARD. — *C. R. Ac. sc. de Paris.* C. p. 1599.
1886. STOSS. — *Œster. Monatschrift f. Thierheilk.*, n° 4.
— MOROT. — *Recueil de médecine vétérinaire* (30 août).
— MOULÉ. — *Journal des connaiss. médic. prat.*, t. VIII.
— RAILLET. — *Bull. de la Soc. centrale*, p. 130 et 375.
— DERSELBE. — *Recueil de médec. vétérin.*
— MOULÉ. — *Bull. Soc. central. méd. vétérin*, p. 125 et 694.
— RAILLET. — *Éléments de zoologie médic. et agricole.*
— JONGH. — *Schweizer Archiv f. Thierheilk.*, p. 320.
— STICKER. — *Archiv f. wissensch. und prakt. Thierheilk.*, t. XII, p. 381.
— LEUCKART. — *Die parasiten des Menschen.* Leipzig.
1887. SCHULZ. — *Der Thierarzt*, n° 1.
— SCHULZ. — *Recueil de médec. vétérin.*, p. 457.
— PUTZ. — *Archiv f. pathol. Anat.*, Bd CIX.
— STICKER. — *Archiv f. w. u. pr. Thierheilkunde*, Bd XIII.
— MOULÉ. — *Des sarcosporidies et de leur fréquence chez les an. de boucherie.*
— KLEBS. — *Die allgem. Pathol.* Iena, in-8°, p. 291.
— KOCH UND GAFFKY. — *Arbeit aus dem Kais. Gesundheitsamt*, III, p. 64.
1888. NEUMANN. — *Traité des maladies parasit. non microb. des an. domest.*, p. 567.
— PUTZ. — *Arch. f. w. u. prakt. Thierheilkunde*, t. XIX, p. 112.

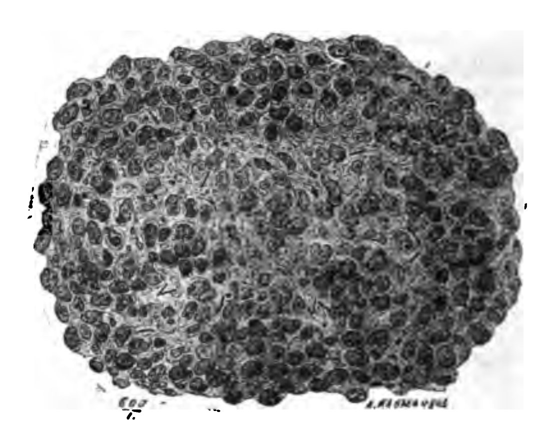
1888. PFEIFFER. — *Zeitsch. f. Hygien*, Bd IV, p. 402.
— RIECK. — *Deutsche Zeitsch. f. Thiermedicin.*
1889. MOULÉ. — *Annales de micrographie*, p. 95.
— EVE. — *Transact. pathol. Soc. of London*, t. XL, p. 444.
1890. PFEIFFER. — *Die Protozoen als Krankheitserreger.* Iena.
— PFEIFFER. — *Archiv f. pathol. Anatom.*, Bd CXXII.
— PFEIFFER. — *Centralblatt f. Bakter. und Parasitenkunde*, Bd VIII, p. 763.
— BLANCHARD. — *Traité de zoologie médicale.*
— TARGETT. — *Transact. pathol. Soc. of London*, XLI, p. 170.
1891. ROSENBERG. — *Zeitsch. f. Hygiene*, Bd XI, p. 435.
1892. BERTRAM. — *Zool. Jahrbücher, Abth. f. Morph. d. Thiere*, Bd V.
— PFEIFFER. — *Annales de micrographie*, t. IV, p. 353.
— PFEIFFER. — *Annales de micrographie*, t. IV, p. 350.
— ZIEGLER. — *Traité d'anat. pathol.* Traduct. de Augier et van Ermengen, t. I.
1893. STILES. — *U. S. depart. of. agricult.*, Bull. n° 3.
— PFEIFFER. — *Untersuch. üb. d. Krebs.* Iena, p. 42.
— PFEIFFER. — *Centralblatt f. Bakter. und Parasit*, Bd XIV, p. 118.
— KARTULIS. — *Zeitsch. f. Hygiene.* Bd XIII, p. 1.
1894. BARABAN. — *Bibliographie anatomique*, p. 79.
— BARABAN et SAINT-REMY. — *Bull. de la Soc. de biol.*, I, p. 201.
1895. T. KASPAREK. — *Centralblatt f. Batker. und Parasitenk.*, t. XVIII.
— BRAUN. — *Die thierischen parasiten des Menschen.* Wurzburg.
— PERRIER. — *Traité de zoologie*, fasc. II, p. 460.
1896. BLANCHARD. — *Traité de pathol. genér. de Bouchard*, t. II, p. 687.
— VON WASIELEWSKI. — *Sporozoenkunde.* Iena.

RECUEIL DE FAITS

UN CAS
DE TUBERCULE DE LA MEMBRANE INTERNE DE L'AORTE

Par MM. Victor HANOT et Léopold LÉVY

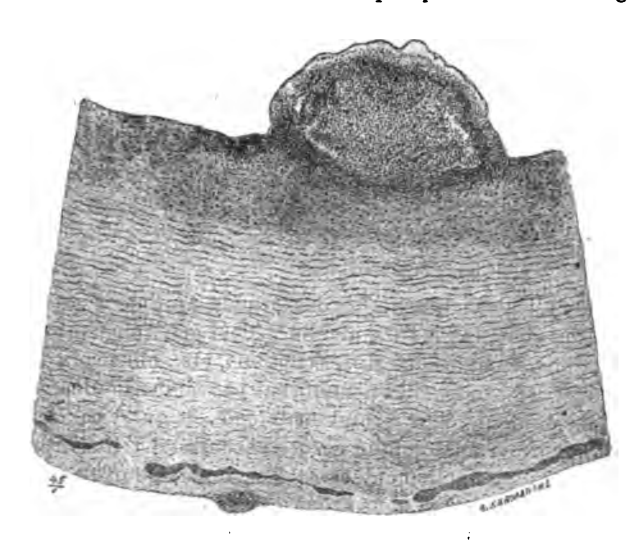
Le bacille tuberculeux pénètre dans la circulation générale par des voies différentes : voie lymphatique (Ponfick); voie veineuse (Weigert). Dans un cas de tuberculose ganglionnaire, Koch a démontré l'envahissement de l'endartère des petites artérioles de ces ganglions. Mügge a trouvé des granulations tuberculeuses dans la tunique interne de l'ar-



tère pulmonaire. M. Cornil a observé dans la tuberculose des méninges cérébrales une endartérite spéciale caractérisée par un épaississement de l'artère et la formation nouvelle d'une grande quantité de cellules variées, parmi lesquelles de nombreuses et volumineuses cellules géantes. Mais il n'est pas, à notre connaissance, dans la littérature médicale, de cas de tubercule de la membrane interne de l'aorte ou des grosses artères. Le fait suivant vaut donc d'être signalé, en dehors de toute interprétation.

Dans un cas de granulie, chez un homme de 61 ans, nous avons observé un tubercule au niveau de la partie supérieure de l'aorte pecto-

rale, dans l'intervalle de l'origine des artères intercostales. Ce tubercule unique, de forme arrondie, de coloration grisâtre, de consistance ferme, du volume d'une petite tête d'épingle, faisant une légère saillie dans la lumière du vaisseau. Les coupes ont montré qu'il s'agissait en réalité d'un tubercule, comme l'attestent sa forme arrondie, l'absence de vaisseaux dans son intérieur, l'existence de quelques rares cellules géantes



et surtout la présence de bacilles de Koch. Le tubercule est de date récente : le centre est en voie de caséification. Il s'est développé dans la couche sous-épithéliale de l'aorte au niveau de la substance fibrillaire, qui lui forme une sorte de gaine incomplète, l'entourant dans sa portion basale et au niveau de sa partie proéminente. Sur les parties latérales, ce sont les cellules mêmes du tubercule qui forment de chaque côté son revêtement extérieur.

L'aorte, abstraction faite du tubercule, n'est le siège d'aucune lésion dans sa tunique interne, ni dans sa tunique moyenne. A la limite de sa tunique externe se trouve un petit nodule d'inflammation banale.

REVUE GÉNÉRALE

LES PARALYSIES ARSENICALES

Par M. le Dr **Georges BROUARDEL**

Interne des hôpitaux.

Les paralysies constituent un des grands groupes symptomatiques des empoisonnements par l'arsenic. Succédant généralement aux autres manifestations, troubles digestifs, éruptions, etc., elles sont sans doute moins fréquentes, mais elles n'en offrent pas moins le plus grand intérêt par leur étiologie, leur symptomatologie, et aussi par leur pathogénie et leur cause anatomique encore obscures. La littérature médicale en contient actuellement assez d'exemples pour qu'on puisse en faire l'étude, C'est ce que nous avons essayé de faire ici en examinant tous les cas que nous avons pu trouver et que nous avons groupés en tableaux d'après le mode d'ingestion du poison. Au point de vue anatomo-pathologique nous ne donnerons que l'état actuel de la question; nous avons entrepris en effet avec M. Thoinot une série d'expériences sur ces empoisonnements par l'arsenic et nous avons obtenu un certain nombre de paralysies; mais ces expériences ne seront l'objet d'un mémoire que lorsqu'elles seront plus complètes; nous n'en donnerons ici que quelques brefs extraits, intéressants seulement pour l'étude étiologique. Nous terminerons enfin par une observation que M. Gilles de la Tourette a bien voulu nous permettre de publier avec lui.

I. — HISTORIQUE

Les paralysies arsenicales ont été entrevues par les premiers toxicologistes; ils n'en donnent pourtant que peu d'exemples, bien que ce poison fût alors le plus employé. Beaucoup de cas sont évidemment demeurés méconnus ou ont été rapportés à d'autres causes et on peut dire que ce symptôme a surtout été reconnu et étudié depuis que la découverte de Marsh a permis de déceler sûrement le poison, et aussi depuis que les observateurs cherchant les causes des diverses paralysies ont attribué à un certain nombre d'entre elles une origine toxique.

D'après Imbert Gourbeyre[1], le plus ancien écrit constatant l'existence de paralysies arsenicales serait celui de Pierre d'Albano, médecin du XIIIe siècle[2]; l'auteur y donne comme terminaison de l'empoisonnement par le réalgar, — à moins de traitement, — la mort ou la paralysie et les contractures. Plus tard en 1561, Amboise Paré dit également qu'à moins qu'on ne sauve la vie à l'empoisonné, le réalgar le laissera perclus de tous ses membres. Nous en trouvons également des exemples dans Forestus, contemporain d'Amboise Paré, puis dans Cardan[3], et dans Zacchias[4], Boerhave, van Swieten, et Fodéré, Dehaen[5], Barrier[6] au siècle dernier en citent quelques cas.

La littérature médicale du commencement de notre siècle ne nous en fournit aussi que des exemples isolés. Tel le cas d'une jeune femme paralysée des extrémités cité par Schœffer en 1816[7], tels aussi, et on les verra résumés dans nos tableaux, les cas de Bernt[8], Leuret[9].

A partir de 1845 les observations deviennent plus nombreuses. Citons celles de Kumpelt[10], de Spengler[11], de Serph[12], d'Emory Bissel[13], de Schipmann[14], de Clarke[15], d'Aran[16], de Kraus[17] de Geoghehan[18], etc.

Vers la même époque se placent deux importants mémoires sur cette question, les premiers en réalité. Ce sont ceux de Raoul Leroy d'Etiolles[19] en 1857 et d'Imbert Gourbeyre en 1858[20]. Le premier, après un rapide historique, cite quatre observations très intéressantes dont deux portent sur des paralysies par intoxication externe. Imbert Goubeyre fait un historique beaucoup plus complet, citant les observations parues avant 1858; il attaque l'opinion de Trousseau et Pidoux qui avaient nié l'existence de ces paralysies, et conclut avec Hahnemann qu'elles sont plus fréquentes dans les intoxications aiguës que dans les intoxications chroniques, et que le substratum anatomique est une lésion médullaire.

1. Imbert Gourbeyre, Paralysie arsenicale. *Gazette médicale*, 1858, p. 5, 19, 59, 94.
2. Pierre d'Albano, *De venenis eorumque remediis.*
3. Cardan, *De venenorum differentiis*, 1564.
4. Zacchias, *Quæstiones medico-legales*, 1630.
5. Dehaen, *Ratio medendi pars.*, IX, chap. VIII, Paris, 1767.
6. Barrier, *J. de méd.*, 1783.
7. Schæfer, *J. de Hufeland*, 1816.
8. Bernt, *Beitrage zur Gericht. Arzneik*, 1818.
9. Leuret, *Recueil périodique*, 1826.
10. Kumpelt, *Henke's Zeitschrift*, 1846.
11. Spengler, *Ibid.*, 1848.
12. Serph, *Med. chirurg. Review*, 1841.
13. *American J. of med. science*, 1848.
14. *Ibid.*, 1840.
15. Clarke, *Boston med. surg. Journ.*, 1848.
16. Aran, *Union méd.*, 6 juillet 1852.
17. Kraus, *Des paralysies sans lésions matérielles appréciables*, Liège, 1852.
18. Geoghehan, *Dublin medical Press*, 1850.
19. Leroy d'Etiolles, Sur la paralysie causée par l'arsenic. *Gaz. hebdomad. de médecine*, 1857, lu à la Soc. de méd., le 20 février 1857.
20. Imbert Gourbeyre, *loc. cit.*

Depuis Imbert Gourbeyre de plus nombreuses observations ont paru :

Lolliot, qui a publié en 1868 un travail sur l'arsenic au point de vue physiologique n'étudie pas les troubles nerveux de l'arsenicisme. quelques-uns des animaux mis en expérience devinrent paralysés, mais il ne s'arrête que très peu à ce symptôme.

Gaillard [1] en 1874 présenta à la Société de médecine légale une femme dont les membres inférieurs avaient été parésiés à la suite d'absorption de hautes doses de liqueur de Fowler.

D'autres cas furent signalés par Dana [2], Ferrand [3], Heckenlauer [4], Naunyn [5], Petersen [6], Jaeschle [7], Renner [8].

Parmi les travaux modernes citons Scolosuboff qui fit sur les empoisonnements par l'arsenic des expériences fort intéressantes, et obtint plusieurs fois des paralysies ; il conclut que l'arsenic se localise dans les centres nerveux ; vinrent ensuite les empoisonnements multiples d'Hyères et du Havre, qui causèrent de nombreuses paralysies.

Les premiers eurent lieu en 1888 ; plus de 400 personnes, dit-on, furent victimes à des degrés divers d'un empoisonnement lent par du vin qui à la vendange de 1887 avait été par négligence ou erreur plâtré en partie avec de l'acide arsénieux et qui avait servi, par la pratique du coupage et du mouillage, à la préparation de vins d'un prix plus ou moins inférieur. La cause de la maladie qui sévit alors ne fut découverte par les docteurs Ch. Roux et Sambuc, qu'après avoir été méconnue pendant longtemps et avoir prêté à de nombreuses erreurs de diagnostic. Un certain nombre de malades furent atteints de paralysie [9].

Les derniers eurent lieu en 1886-87-88. Un certain nombre de personnes habitant une même maison au Havre présentèrent des signes d'empoisonnement. Le parquet ouvrit une enquête et désigna comme experts MM. Brouardel et Pouchet qui écrivirent une relation à laquelle M. Marie collabora pour la partie « paralysies » [10]. Nous y trouvons une étude

1. GAILLARD, *Soc. méd. lég. de France*, t. III, 1874.
2. DANA, 1887, *Brain*, p, 456.
3. FERRAND, *Union méd.*, 1872, p. 797.
4. HECKENLAUER, *Th. de Wurtzbourg*, 1889.
5. NAUNYN, *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1886, p. 555.
6. PETERSEN, *New-York med. Record*, 1888. II, p. 124.
7. JAESCHLE, Thèse Breslau, 1882.
8. RENNER, Thèse Wurtzbourg, 1876.
9. Consulter à ce sujet :

D[r] MARQUEZ, membre correspondant de l'Académie de médecine et de la Société de médecine légale. Rapport sur l'affaire d'Hyères.

D[r] VIDAL (d'Hèyres), De la similitude des symptômes de l'acrodynie et de l'intoxication lente par l'acide arsénieux (*Académie*, 17 juillet 1888).

Rapports des experts, D[r] Congit et Th. Sambuc.

DUBRANDY, médecin de l'hôpital d'Hyères. Contribution à l'étude de l'empoisonnement chronique par l'arsenic, d'après les observations recueillies dans l'affaire dite des vins empoisonnés d'Hyères.

10. P. BROUARDEL et GABRIEL POUCHET, Relation médico-légale de l'affaire

interessante des phénomènes nerveux avec un tableau contenant tous les faits connus jusqu'à cette époque.

Contemporaines ou postérieures à ces deux affaires, des observations assez nombreuses sont venues augmenter les documents que nous possédons aujourd'hui sur les paralysies arsenicales. Ce sont les observations d'Henschen [1], de Marik [2] qui les accompagne de considérations très étudiées et très intéressantes, de Osler [3], de Barrs [4], de A. Mathieu [5], de Railton [6], de Comby [7], de Lancereaux [8] et enfin l'observation que nous donnons plus loin.

Nous aurons terminé ce rapide historique lorsque nous aurons cité la thèse d'Alexander [9]; l'auteur fait une étude des symptômes nerveux de l'arsenicisme; il rapporte quelques expériences et conclut à une lésion d'atrophie dégénérative des muscles et des nerfs. Citons encore les articles des traités de toxicologie, ceux de Gautier, de Legrand du Saulle et Pouchet, de Richardière, etc., etc.

Les paralysies arsenicales ont été beaucoup moins étudiées expérimentalement; on n'en a obtenu que fort peu de cas jusqu'ici; aussi l'histoire de l'expérimentation ne nous retiendra-t-elle pas longtemps. Elle a, croyons-nous, toujours été assez mal conduite: on s'est borné à donner le poison à des animaux sans calculer les doses pour 100 grammes d'animal, selon la conduite aujourd'hui adoptée.

Nous avons entrepris une série d'expériences et nous donnerons plus tard nos résultats dans une étude plus complète que celle que nous faisons ici; nous en signalons seulement quelques-uns à la fin de la présente note.

Par ses expériences Scolosuboff [10] conclut de la présence d'arsenic dans les centres nerveux à une myélite arsenicale, opinion combattue par Brissaud [11] qui trouve ses expériences insuffisantes. Alexander [12], sur 50 lapins intoxiqués, n'a pu observer que six fois des paralysies et trois

Pastié Beaussier. Inculpation d'intoxications multiples par l'arsenic. Acquittement. Baillière et fils, 1889.

1. Henschen, On arsenical paralysis (*Presented to the Royal Society of sciences of Upsala*), sept. 93.

2. Marik, *Ueber Arsenlähmungen* (*Wiener klinische Wochenschrift*), 1891, n[os] 31 à 40.

3. Osler, Arsenical neuritis following the use of Fowler's solution (*Bulletin of the John Hopkins Hospital*, 1893, n° 30, april).

4. Barrs. *Brit. med. Journ.*, 1893, 4 févr., p. 239.

5. A. Mathieu, Communication à la Soc. de dermatologie, 10 mai 94.

6. Railton, Peripheral neuritis from arsenic (*Brit. med. Journ.*, 94, 4 nov.). p. 996.

7. Comby, *Gaz. des hôpitaux*, 21 et 23 juillet 96.

8. Lancereaux, *Gaz. des hôp.*, 8 et 13 août 96.

9. Alexander, Klinische und experimentelle Beiträge zur Kentniss der Lähmungen nach Arsenise Vergiftung. Thèse Breslau, 1889.

10. Scolosuboff, *loco citato.*

11. Brissaud, Les paralysies toxiques, 1886.

12. Alexander, *loc. citato.*

fois des lésions des nerfs. Schaffer [1] a décrit des lésions des cellules ganglionnaires chez des animaux intoxiqués. Enfin L. Beco [2] fit des expériences sur 7 animaux, sans obtenir aucune paralysie et conclut que l'homme présente une prédisposition remarquable que n'ont pas les animaux et que lui donnent sans doute des causes adjuvantes telles que les autres intoxications, les infections concomitantes. Nous combattrons plus loin cette manière de voir. Disons encore, pour compléter cet historique, que quelques paralysies arsenicales expérimentales ont été obtenues incidemment par des auteurs au cours d'autres expériences : mais ces auteurs se sont bornés à les signaler [3].

LES PARALYSIES ET LES AUTRES SYMPTOMES DE L'ARSENICISME PLACE QU'ELLES OCCUPENT DANS LE TABLEAU CLINIQUE

Les intoxications par l'arsenic peuvent revêtir plusieurs aspects différents, suivant la plus ou moins grande intensité des phénomènes morbides, suivant la plus ou moins grande durée de leurs manifestations. Aussi au point de vue symptomatique est-il d'usage de les diviser en aiguës, subaiguës et chroniques. Nous n'insisterons que fort peu sur les symptômes de l'arsenicisme, comptant revenir plus longuement sur chacun d'eux dans une étude ultérieure, et ne voulant que chercher quelle place occupent les paralysies parmi eux.

Les trois formes que nous venons d'indiquer ne diffèrent entre elles que par l'évolution : dans les formes aiguës généralement, on retrouve les mêmes signes que dans les formes subaiguës ou chroniques, mais seulement ébauchés pour ainsi dire, se succédant sans ordre, d'une façon subintrante, et échappant presque complètement, à cause de leur trop grande rapidité, à l'analyse du médecin. Quelquefois, dans certains cas que nous appellerons foudroyants, la mort survient en cinq, six, neuf, douze heures, parfois même sans que le malade ait présenté aucun symptôme caractéristique; tel est le cas de la jeune fille de 27 ans (Tardieu [4]) qui avait avalé une grande quantité d'arsenic dans un verre d'eau; elle n'avait présenté ni troubles digestifs, ni élévation de température; au bout de peu de temps elle tomba dans un abattement profond qui se termina par la mort au bout de neuf heures.

Généralement les symptômes sont pourtant plus marqués. Des vo-

1. Schaffer, Ueber Veränderungen der Nervenzellen bei experimentellen chronischen Blei. Arsen-und Antimonvergiftungen (*Neurol. Centralb.*, 15 février 1894).

2. L. Beco. chef de clinique de l'université de Liège. Contribution à l'étude expérimentale des manifestations nerveuses de l'arsenicisme chronique.

3. Lolliot, *loc. citato.* — Chapuis, Influence des corps gras sur l'absorption de l'arsenic (*Physiologie toxicologique*), Baillière, 1888.

4. Tardieu, Leçons de toxicologie. Obs. VI, empoisonnement par l'arsenic

missements intenses succèdent en général à l'ingestion, quelquefois de très près, une demi-heure, une heure, plus ou moins vite, suivant que l'estomac était en état de vacuité ou de plénitude, suivant, d'après quelques auteurs, qu'il contenait ou non des matières grasses[1]; puis ce sont des douleurs, des crampes, de la fièvre ou de l'abaissement de la température; et le pouls se ralentit, l'urine se supprime, les extrémités se refroidissent et se cyanosent, tandis que les vomissements et la diarrhée continuent et deviennent parfois sanglants, le malade s'affaiblit rapidement; à la somnolence succède le coma, puis la mort, qui peut avoir lieu aussi au milieu d'une agitation extrême. Tel le cas de Soufflard qui se suicida en absorbant 72 grammes d'arsenic et mourut en treize heures.

La forme subaiguë diffère de la précédente par la durée qui s'étend de deux à dix jours, par sa terminaison quelquefois bonne et enfin par son évolution. Ici les symptômes commencent à être plus distincts, mais pourtant ils empiètent les uns sur les autres et sont encore difficiles à analyser. Les troubles digestifs ouvrent la scène, s'apaisant généralement le deuxième ou troisième jour, puis il y a des troubles de la circulation, œdèmes, cyanoses, etc., des éruptions de toute sorte, de la peau et des muqueuses, des troubles du côté des urines, anurie passagère ou persistante, albuminurie, et des troubles nerveux; le tableau reste ainsi jusqu'à la fin, pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures; mais généralement, précédant la mort, il y a, soit une phase de rémission, d'apaisement des symptômes, soit une phase de réaction caractérisée par la fièvre, l'insomnie, l'agitation, une dyspnée intense, etc.

Cette terminaison fatale est la plus ordinaire; assez souvent pourtant les symptômes persistent, des paralysies se produisent ainsi que d'autres troubles nerveux; des éruptions se montrent de nouveau, différentes d'allures et de formes; de subaiguë, l'affection devient chronique. C'est dans cette dernière forme qu'on peut le mieux analyser les symptômes. Grâce aux affaires d'Hyères, du Havre, grâce aux connaissances médicales qui se sont étendues et qui ont permis de rapporter à une même cause des manifestations très éloignées et très diverses, on peut faire aujourd'hui une étude approfondie des symptômes de l'empoisonnement arsenical, quelquefois si espacés que la cause première a été longtemps méconnue : ainsi à Hyères on crut successivement à une épidémie de fièvre muqueuse, à une épidémie de grippe, à une épidémie rappelant l'acrodynie[2], de même à Saint-Denis[3].

Nous dirons brièvement qu'on a proposé plusieurs divisions pour cette forme. Sans insister sur les divisions qu'ont proposées les anciens auteurs depuis Hahnemann qui en admettait trois jusqu'à Tardieu,

1. Chapuis, *loc. cit.*
2. Widal-Marquez, etc., *loc. cit.*
3. Saint-Denis, arsenic mêlé à la farine (Brouardel), un grand nombre de personnes furent empoisonnées.

nous dirons qu'à Hyères les auteurs admettent tantôt trois périodes (Dubrandy) : période gastro-intestinale, grippique, acrodynique, tantôt quatre (Widal) : 1° embarras gastrique; 2° diarrhée; 3° fièvre, éruptions et phénomènes respiratoires; 4° période acrodynique.

Actuellement on admet la division proposée par P. Brouardel et G. Pouchet[1] :

1° Période des troubles digestifs;

2° Période des éruptions et catarrhe laryngo-bronchique;

3° Période des troubles de la sensibilité;

4° Période des paralysies.

Nous examinerons succinctement chaque période, voulant seulement indiquer quels sont les symptômes qui précèdent ou accompagnent les paralysies arsenicales.

Dans la première période les troubles digestifs existent à tous les degrés, depuis le simple embarras gastrique jusqu'aux vomissements et diarrhée sanglants et fréquents; généralement ils ne dépassent pas six à huit jours; quelquefois accès de fièvre (au Havre, observations de P., de H., à Hyères, observations de Vidal, observations de Comby, de Lancereaux, etc.).

Nous n'insisterons pas sur la deuxième période : toutes les formes d'éruptions peuvent se produire, que le poison ait été introduit par le tube digestif ou par la peau; passagères généralement, elles peuvent être parfois persistantes; les annales de l'hôpital Saint-Louis en contiennent un grand nombre d'exemples. Elles peuvent s'accompagner de chute des poils et des ongles (on a pu retrouver de l'arsenic dans tous les tissus épidermiques (affaire du Havre). Les poumons présentent souvent une congestion intense, un catarrhe laryngo-bronchique. Les crachats sont généralement muqueux, quelquefois sanguinolents. (L'arsenic a été retrouvé dans les bronches. Affaire du Havre, expériences personnelles.)

Les troubles des deux dernières périodes seront décrits au chapitre symptomatologie. Nous voyons donc que les troubles nerveux occupent pour la plupart la dernière période de la forme chronique.

Ils peuvent exister aussi dans la forme subaiguë, mais ils apparaissent lorsqu'elle tend à la chronicité. Ce ne sont pas à la vérité tous les troubles nerveux que peuvent présenter les intoxications arsenicales. Ils constituent ceux que Imbert Gourbeyre[2] a appelé persistants et tardifs et, en réalité, ne forment qu'un seul groupe comme l'a très bien remarqué Alexander[3].

Il peut en exister d'autres, à toutes les périodes, qu'on peut appeler transitoires et qui ont comme caractère principal d'être passagers. Tels sont les vertiges, les maux de tête, les crampes, les défaillances, les convulsions qui se montrent si souvent au début des intoxications ar-

1. Brouardel et G. Pouchet, *loc. cit.*
2. Imbert Gourbeyre, *loc. cit.*
3. Alexander, *loc. cit.*

guës; Taylor cite un cas ou, au bout de trois quarts d'heure, apparut du trismus et un autre cas où apparurent des convulsions tétaniques.

ÉTIOLOGIE

Le poison. — Toutes les substances contenant de l'acide arsénieux[1] sont capables de produire des accidents d'intoxication et entre autres des paralysies arsenicales. Pour Schmidt et Brettschneider, l'arsenic métallique ne serait pas toxique lorsqu'il est pur; mais ce corps s'oxyde à l'air; c'est ainsi que la mort aux mouches devient toxique[2].

Nous bornant ici à une simple énumération, nous dirons seulement que les poisons arsenicaux les plus fréquemment trouvés comme cause des intoxications et particulièrement des paralysies sont les suivants :

Les arseniates de soude et de potasse qui sont beaucoup plus solubles que l'acide arsénieux, les sulfures d'arsenic, réalgar et orpiment, qui ne deviennent toxiques que lorsqu'ils sont impurs, contenant beaucoup d'arsenic, les verts de Scheele et de Schweinfurth (arsenite et acéto-arsenite de cuivre), les vapeurs d'hydrogène arsénié (mort de Gehlen, chimiste suédois, etc., accident dans une fabrique de Lyon[3]).

Toutes les substances fabriquées avec ces matières sont dangereuses et pour ceux qui les extraient des minerais ou qui les fabriquent, et pour ceux qui en font un usage quelconque. C'est ainsi que le vert de Schweinfurth peut intoxiquer les ouvriers qui le fabriquent, les ouvriers qui colorent avec cette substance les feuillages artificiels, les étoffes, et les papiers, des jouets et même des bonbons, et les personnes qui font usage de ces objets, ou qui vivent auprès d'eux (chambres tendues de papiers arsenical, robes en gaze verte, visières de casquette produisant accident local, etc., nombreuses intoxications).

On trouve de l'acide arsénieux dans certaines préparations, entre autre dans certains savons, celui de Bécœur par exemple, qui servent à préparer les animaux empaillés; là encore le poison est dangereux

1. D'après Taylor l'acide arsénieux serait soluble dans l'eau froide à raison de 1/500 à 1/1000 d'eau.

L'eau chaude en dissoudrait 1/400.

Après ébullition prolongée pendant 1 heure, l'eau peut dissoudre 1/24.

La présence de matière organique dans le liquide diminuerait la solubilité.

Le café, l'eau-de-vie, 1/500.

A noter la différence de solubilité de l'acide arsénieux vitreux et de l'acide arsénieux opaque.

2. Schroff et Savitsch disent au contraire que l'acide arsenique doit être placé au même rang que l'acide arsénieux; il aurait même des effets plus rapides à cause de sa plus grande solubilité.

3. Accident dû à l'hydrogène arsenié dans une fabrique de produits chimiques à Lyon, Valette (*Lyon médical*, 1870).

pour les préparateurs et pour les personnes qui se trouvent en contact avec les objets fabriqués[1] (Delpech, Marik[2]).

Causes des intoxications. — La paralysie peut être due à une des diverses causes d'intoxications qu'étudie la médecine légale :

1° *Paralysie par intoxication criminelle.* — C'est l'acide arsénieux qui est généralement employé. On le dissimule dans du vin, du lait, des gâteaux, du sucre en poudre (cf. affaire du Havre), etc., etc.

2° *Paralysie par suicide.* — Nous trouvons ici toutes les substances arsenicales : l'individu qui veut se tuer emploie les substances qu'il peut se procurer le plus facilement. Parmi les paralysies causées par une tentative de suicide, nous trouvons, outre l'acide arsénieux, la mort aux rats (Petersen, Joeschle[3]), le vert de Schweinfurth, et même le savon arsenical (cas de Isidore et Eichinger[4]).

3° *Paralysie par empoisonnement accidentel.* — Comprennent : *a*) accidents par erreur ; *b*) accidents professionnels ; *c*) accidents dus à la thérapeutique.

a) Paralysies dues à une erreur. — L'arsenic peut être pris pour du sucre, pour de la craie (Scolosuboff)[5], pour du sulfate de soude (Aran[6]). Burton[7] cite deux cas de paralysie des membres inférieurs chez deux hommes qui avaient mangé dans un plat ayant contenu de l'arsenic. Schippmann[8] cite un cas de paralysie chez un fou qui avait avalé par mégarde une cuillerée à café d'oxyde blanc d'arsenic. Dans l'affaire d'Hyères[9] on avait employé, par erreur, de l'acide arsénieux pour plâtrer du vin, qui servit ensuite par la pratique du mouillage et du coupage à la préparation d'autres vins.

b) Paralysies par intoxications professionnelles. — Elles peuvent

1. Le savon de Bécœur contient : parties égale d'acide arsénieux, de savon de Marseille et d'eau : 1/3 de partie de carbonate de potasse ; 1/8 de chaux vive ; 1/32 de camphre.

2. Les animaux empaillés ont donné lieu à de curieuses intoxications :

A. Delpech (*Ann. d'hyg.*, t. xxxiii, 1870, p. 314. Note sur une cause non encore signalée de l'intoxication arsenicale chronique) cite le cas d'un chasseur qui avait placé dans son cabinet une quantité d'animaux empaillés ; il y en avait notamment un certain nombre dans une armoire où se trouvaient également des cigares. Il présenta bientôt des phénomènes d'intoxication.

Marik (*loc. cit.*) cite deux cas de paralysie dont l'origine longtemps ignorée fut la suivante : on avait mis sur une armoire des fruits que mangeaient les victimes ; au-dessus des fruits se trouvait un animal mal empaillé laissant toucher sur eux une fine poudre d'acide arsénieux. L'analyse chimique prouva cette origine.

3. Petersen, Joeschle. Cf. Indication et observation au tableau des paralysies par dose unique.

4. Isidore et Eichinger, Cf. *ibid.*

5. Scolosuboff, Cf. Indication bibliographique et observation au tableau des paralysies par dose unique.

6. Aran, *ibid.*

7. Burton, *ibid.*

8. Schippmann, *ibid.*

9. Affaire d'Hyères, *ibid.*

atteindre les ouvriers qui manient les substances arsenicales; elles sont peu fréquentes; les ouvriers cessent en effet généralement de manipuler l'arsenic dès qu'ils éprouvent les premiers symptômes d'intoxication (troubles digestifs éruptions, etc.). Th. Anger (cité par Lolliot)[1] rapporte le cas d'un ouvrier qui travaillait au foulage des étoffes par le vert de Schweinfurth et qui fut atteint d'une parésie des quatre membres; Ferrand[2] signale un cas de paralysie des membres inférieurs chez un ouvrier qui ne travailla que quatre jours dans une fabrique de vert de Schweinfurth; Heckenlauer observa une atrophie du membre supérieur chez une ouvrière en fleurs artificielles, etc., etc.

c) *Paralysie par intoxication thérapeutique.* — L'arsenic employé dans un but thérapeutique peut produire des paralysies, qu'il soit employé à l'extérieur ou à l'intérieur.

Leroy d'Étiolles[3] cite deux exemples curieux du premier cas : chez un malade, il s'agit d'une paralysie portant surtout sur les membres supérieurs, et causée par la cautérisation de bourgeons cancéreux, avec de la pâte du frère Côme; chez un autre malade, la cause de la paralysie est une pâte arsenicale appliquée sur le sein. Thilenus[4] cite un cas de paralysie des quatre membres trois jours après l'application d'une pâte arsenicale sur une tumeur au sein; Kraus[5] a observé une paralysie des membres inférieurs chez un homme qui s'était frotté pendant quelques jours avec une décoction d'acide arsénieux.

L'arsenic pris à l'intérieur dans un but thérapeutique a aussi produit des paralysies; mais là il faut distinguer deux subdivisions; l'arsenic en effet peut avoir été pris en une seule dose massive trop forte (cas de M. Huss[6]), et c'est assez rare; il s'agit plutôt alors de suicide.

Le plus souvent il est pris à doses répétées trop fortes ou trop longtemps continuées. La paralysie peut apparaître longtemps après la cessation du médicament. Gaillard[7] signale un cas de parésie des extrémités inférieures à la suite de l'emploi de la liqueur de Fowler à haute dose contre un eczéma; Dana[8], Osler[9] en citent d'autres exemples. Barrs[10] cite un enfant de 12 ans qui pendant deux mois prit 18 gouttes de liqueur de Fowler par jour : un mois après débutait une paralysie des jambes et des muscles du tronc. A. Mathieu[11] cite un cas de parésie des

1. Th. Anger, *ibid.*
2. Ferrana, *ibid.*
3. Cf. Indication bibliographique et observation au tableau des paralysies par intoxication externe.
4. Thilenus, *ibid.*
5. Kraus, *ibid.*
6. Magnus Huss, cf. *ibid.* au tableau des paralysies par dose unique.
7. Gaillard, cf. Indication bibliographique et observation au tableau des paralysies produites par plusieurs doses répétées.
8. Dana, *ibid.*
9. Osler, *ibid.*
10. Barri, *ibid.*
11. Mathieu, *ibid.*

membres inférieurs chez un homme de 51 ans qui avait pris 3 à 4 centigrammes d'arséniate de soude pendant vingt ans. Lancereaux [1] rapporte un cas de paralysie des extrémités inférieures chez une fillette de 13 ans qui avait pris de l'arsenic pendant trois ans contre un psoriasis rebelle; enfin tout récemment Comby [2] a présenté une fillette de 7 ans qui, atteinte de chorée de Sydenham, avait pris en onze jours 23 centigrammes et demi d'acide arsénieux sous forme de liqueur de Boudin; quarante-six jours après la cessation du traitement, elle présenta une paralysie complète des membres inférieurs et un certain degré de parésie des muscles du tronc et des membres supérieurs.

Modes d'ingestion. — On peut voir en lisant ce tableau que, dans tous les cas, empoisonnement criminel, suicide ou accidentel, l'intoxication peut se faire soit par la voie interne du tube digestif, soit par la voie externe.

Il est inutile de dire que le premier mode est de beaucoup le plus fréquent; la paralysie peut en outre être consécutive à une seule dose ou à plusieurs doses répétées.

Dans l'étude médico-légale de l'affaire Pastré-Beaussier de MM. P. Brouardel et Pouchet, les auteurs tracent un tableau des paralysies et remarquent que le plus souvent elles succèdent à une dose unique de poison; ils l'expliquent en disant que l'élimination du poison ne se faisant qu'en quarante jours, il se fait un emmagasinement d'une certaine quantité d'arsenic « diminuant sans cesse, mais supérieure dans les premiers temps à celle qui, ingérée journellement, pourrait déterminer un catarrhe bronchique, des éruptions et des paralysies [3] ». Cette explication est parfaite pour les cas où la paralysie succède à une dose unique; mais il nous a semblé que ces cas étaient moins fréquents, étant donné le plus grand nombre des empoisonnements par ce mode d'ingestion que les cas de paralysies par doses répétées. Autrement dit, il nous a semblé que le nombre des paralysies déterminées pour un nombre donné d'empoisonnements par dose unique était plus faible que le nombre de paralysies produites par un même nombre d'empoisonnements par doses répétées.

Citons en effet quelques cas où de nombreuses personnes furent intoxiquées à la fois par une seule dose : à Würtzbourg eut lieu un empoisonnement accidentel où 373 personnes furent empoisonnées par de la farine à laquelle par mégarde avait été ajoutée une demi-livre d'arsenic [4]. Seul un vieillard de 62 ans éprouva des troubles moteurs. Un autre cas a été cité par Taylor [5] : 340 écoliers furent empoisonnés dans une école voisine de Londres par le lait qu'ils avaient pris le

1. Lancereaux, *ibid.*
2. Comby, *ibid.*
3. Cf. Affaire Pastré-Beaussier, p. 88.
4. Seisser, *Bayer. ärztl. Intelligenzblatt*, 1869, n° 6.
5. Taylor, *loc. cit.*

matin; la quantité d'arsenic était telle que l'auteur pense que chacun a absorbé 0gr,07 d'arsenic; il n'y eut pas de paralysie. Prenons, au contraire, les empoisonnements par doses répétées ayant atteint de nombreux individus; nous voyons à Hyères, au Havre, de nombreux cas de paralysie. De plus, nous avons entrepris une expérimentation générale sur l'arsenic, qui a déjà porté sur un grand nombre d'animaux. La plus grande proportion de paralysies a été donnée par des intoxications par des doses moyennes répétées tous les jours chez certains animaux, tous les deux, trois, quatre, cinq jours chez d'autres, en calculant bien entendu les doses pour 100 grammes d'animal.

Toxicité du poison. Causes de la variation de ses effets. — La dose nécessaire pour causer la mort et par suite les doses inférieures, capables de produire des accidents varient :

1° Suivant l'espèce;

2° Suivant le poids de l'individu;

3° Suivant l'âge;

4° Suivant le mode d'ingestion;

5° Suivant l'état de plus ou moins grande intégrité des voies d'élimination du poison.

1° Suivant l'espèce. Toxicité chez l'homme. Nos expériences nous ont prouvé en effet que dans une expérimentation rigoureuse la dose rapportée à 100 grammes d'animal varie suivant son espèce ; elle n'est pas la même chez le lapin, le cobaye, le chien, etc., étant donné bien entendu le même mode d'injection. Nous donnons quelques chiffres obtenus au chapitre *Expérimentation.*

Chez l'homme, d'après Rouyer [1], il suffit de 3 milligrammes pour 1 kilogramme pour donner la mort en huit heures, de 2mg,15 pour 1 kilogramme pour donner la mort en vingt-quatre ou vingt-cinq heures, de 0mg,6 pour faire naître des symptômes d'empoisonnement.

Ces chiffres sont impossibles à apprécier, attendu qu'on ne sait pas toujours quelle dose exacte a été absorbée et que de plus l'absorption se faisant le plus souvent par le tube digestif, on ne peut savoir exactement ce qui a été rejeté par les vomissements [2].

2° Suivant le poids de l'individu. — Les chiffres que nous donnons plus loin suffisent à le prouver. Tous les auteurs le pensent d'ailleurs. C'est sans doute à cette différence de poids qu'il faut rapporter la plus grande toxicité d'une même dose chez la femme d'après certains auteurs.

3° Suivant l'âge. — Nous avons mis en expérience en effet des animaux nouveau-nés et nous avons constaté que la toxicité est plus grande pour eux que pour les adultes.

4° Suivant le mode d'ingestion. — De tous les modes d'ingestion celui

1. Rouyer, *Thèse de Nancy,* 1875.

2. Consulter pour la toxicité les expériences de Jaeger, 1808. Lachèze fils donne chez l'homme : dose non mortelle mais avec accidents 6 milligrammes, dose mortelle 5 à 10 centigrammes; d'après Taylor 12 à 18 centigrammes.

pour lequel l'intoxication nécessite la plus grande quantité de poison est le tube digestif (le double à peu près), tandis que dans les autres modes, nous avons pu arriver à déterminer exactement la dose mortelle (cf. *Expérimentation*), ici nous avons eu des résultats différents : sur plusieurs animaux ayant reçu la même dose, les uns meurent, les autres vivent, même lorsqu'ils n'ont éliminé le poison ni par des vomissements ni par des selles diarrhéiques.

Enfin, ajoutons que dans ce mode d'empoisonnement, les accidents sont plus retardés si l'estomac contient déjà des aliments, surtout des graisses [1], pour certains auteurs, que s'il est vide.

5° Suivant l'état de plus ou moins complète intégrité des voies d'élimination du poison. — L'arsenic s'élimine en effet par la peau, le tube intestinal, le foie, les reins, la muqueuse des voies digestives. Il semble bien que suivant l'état de perméabilité et d'intégrité plus ou moins grande de ces voies l'arsenic sera plus ou moins retenu à l'intérieur de l'économie.

En résumé nous voyons que la paralysie arsenicale semble le plus souvent produite par des doses répétées et que les doses nécessaires varient suivant les causes énoncées ci-dessus.

Nous avons volontairement laissé de côté la question des arsenicophages [2]. Nous ne croyons pas qu'on ait signalé de cas de paralysie parmi eux. De plus, cette question nous paraît devoir être soumise encore à l'étude des observateurs tant au point de vue des doses qu'au point de vue de la nature du poison absorbé.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous étudierons d'abord les symptômes isolément puis nous les grouperons pour en faire un tableau d'ensemble.

I. Troubles de sensibilité. — De tous les symptômes des paralysies arsenicales, ce sont les premiers en date ; ils précèdent les troubles de la motilité, semblant en quelque sorte les annoncer; aussi P. Brouardel et Pouchet [3] en font-ils une phase à part de l'intoxication arsenicale; ces troubles constituent leur troisième période, succédant à la période d'éruption et de catarrhe laryngo-bronchique et précédant la période de paralysie proprement dite.

Ils sont excessivement fréquents, pour certains auteurs même absolument constants : Marik [4] déclare ne pas connaître un seul cas de paralysie où ils auraient fait défaut; Alexander [5] dit aussi qu'on n'a jamais

1. Chapuis, *loc. cit.*
2. Consulter à ce sujet Tschudi, Ueber die Giftessen (*Wien. med. Wochenschrift.* 1851, Wurmb n° 28); *Monographie de l'arsenic*, 1845, et *Union médicale*, 1854, p. 249 et 253.
3. P. Brouardel et Pouchet, *loc. cit.*, p. 79, 80, 81.
4. Marik, *loc. cit.*
5. Alexander, *loc. cit.*

signalé leur absence complète dans les cas typiques et que partout il les a trouvés très accusés tant au point de vue subjectif qu'au point de vue objectif. Nous les avons toujours trouvés signalés également, sauf dans une observation de Th. Anger, citée par Lolliot[1].

Nous étudierons successivement les phénomènes douloureux et les troubles des sensibilités générale et spéciale, en ajoutant quelques mots sur l'anaphrodisie.

Douleurs. — Ces troubles se manifestent de plusieurs façons à la fois ou successivement chez les mêmes malades. C'est ainsi qu'il y a généralement et des phénomènes douloureux et des troubles de sensibilité générale se produisant en même temps ou successivement, mais persistant ensemble. Le plus souvent ce sont les douleurs qui ouvrent la scène et une des premières en date est la céphalalgie qui peut apparaître dès le deuxième jour, comme dans une observation de Tardieu[2], et qui est signalée comme très fréquente, quelquefois comme unique accident chez les ouvriers qui manient l'arsenic[3]. Tel le cas de Seetigmuller où nous voyons un ouvrier empailleur pris chaque fois qu'il exerce sa profession d'une douleur atroce de tête : elle peut atteindre tous les degrés, depuis la simple sensation de lourdeur ou encore sensation de casque, comme dans une observation de Tardieu, jusqu'à une douleur intense localisée souvent à la région frontale[4], mais pouvant occuper aussi tout le crâne. La durée de cette douleur est variable, généralement assez longue.

Plus tard, généralement, apparaissent les douleurs dans les membres; fourmillements, crampes, douleurs intenses et pénibles. Le premier de ces modes, le fourmillement, est le plus fréquent, nous le trouvons signalé dans toutes les observations des malades de Marquez, de E. Vidal (d'Hyères), de Dubrandy[5] (affaire d'Hyères); dans quelques observations de l'affaire du Havre; dans l'observation d'Heuschen[6] (empoisonnement par une demi-cuillerée à thé de mort aux mouches), les fourmillements ont apparu immédiatement après les troubles digestifs (diarrhée sanglante, vomissements) qu'avait présentés la malade. Outre les fourmillements on observe souvent en même temps des picotements, une sensation de cuisson comme dans une des observations de Marik; ils occupent le plus souvent les membres inférieurs, mais peuvent gagner les membres supérieurs et se généraliser; quelquefois ils restent localisés, comme dans un cas de Railton[7] où ils n'occupaient que les pieds; ils deviennent de plus en plus marqués, et bientôt s'accompagnent

1. Lolliot, *loc. cit.* Observation d'un empoisonnement par le vert de Schveinfurth. Affaiblissement des quatre membres.
2. Tardieu, *Leçons de toxicologie.* Arsenic, obs. I. Éruption aiguë, guérison.
3. Cf. Lolliot, *Thèse*, Paris, 1868.
4. Voir *Observation de femme M.* — Affaires du Havre, etc.
5. Marquez, E. Vidal, Dubrandy, *loc. cit.*
6. Henschen, *loc. cit.*
7. Railton, *loc. cit.*

de démangeaisons[1], puis de crampes siégeant d'abord dans les muscles des jambes, puis dans les muscles des avant-bras, et qui peuvent être des plus douloureuses, se produisant quelquefois à intervalles rapprochés, et empêchant les malades de dormir; ces crampes sont souvent aussi accompagnées d'une sensation d'engourdissement très intense dans les jambes et les pieds; témoin ce pharmacien du Havre qui se déchaussait derrière le comptoir de la pharmacie et se frappait la plante des pieds avec une spatule « pour y faire circuler le sang ».

A côté des crampes, on observe encore des douleurs irradiées dans les membres atteignant parfois le tronc; quelquefois, sensation de tiraillement pénible, comme le malade de Stoker[2] qui comparait les douleurs qu'il ressentait à un déchirement de la chair par des ongles; une des malades de Marik les comparait à des fers rouges qu'on lui aurait appliqués sur les membres. Une malade de Stoker avait la sensation de piqûres produites par une quantité d'aiguilles et de coupures faites par une quantité de couteaux. Remarquons que chez cette dernière malade, les sensations douloureuses étaient plus marquées du côté gauche.

Ces douleurs irradiées peuvent être de la plus grande violence; il en est de même de certaines douleurs plus localisées : un malade du Dr Dubrandy croyait avoir des chiens qui lui rongeaient les mollets; un autre siège plus rarement signalé est le rachis; en ce cas quelques vertèbres deviennent douloureuses spontanément ou à la pression; un malade cité par Imbert Gourbeyre souffrait lorsqu'on lui pressait le rachis[3]; un malade de Goldflam[4] avait des douleurs dans les vertèbres dorsales et du cou; un malade de Seeligmuller avait les mêmes points douloureux. Le malade de Goullin qui avait été intoxiqué par un tapis coloré au vert arsenical et avait présenté de la parésie des membres inférieurs avait des douleurs spontanées le long du rachis.

La douleur peut occuper une ou plusieurs articulations et être excessivement vive; témoin les malades cités dans l'affaire du Havre, qui se plaignaient d'une sensation de broiement très pénible siégeant dans les articulations tibio-tarsiennes et tarso-métatarsiennes. Quelquefois l'intoxication arsenicale semble provoquer une nouvelle crise de rhumatismes chez un rhumatisant ancien; c'est du moins ce que le Dr Marquez constata chez une de ses malades lors des empoisonnements d'Hyères[5].

Lolliot cite un malade qui éprouva pendant quelques jours une violente douleur dans la mâchoire; quelquefois il y a des douleurs précor-

1. Au sujet des démangeaisons, cf. nombreuses observations d'Imbert Gourbeyre, *loc. cit.*, obs. XV, XX, XXVI, XXXIII *bis*.

2. Cf. Observation de Stoker.

3. Imbert Gourbeyre, *loc. cit.*, obs. XXIX.

4. Goldflam, Zur Lehre von der multipl. Neuritis (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1888).

5. Marquez, *loc. cit.*, obs. XVII.

diales, des douleurs dans les flancs; notons aussi la constriction douloureuse de la gorge qui existe presque toujours; citons encore une autre sensation spéciale, celle qu'éprouvait un enfant de 9 ans; il croyait sentir des papillons lui courir dans le dos. Kowas a observé une fois une sensation de tiraillement de l'urèthre (?).

Toutes les douleurs sont réveillées par la pression; dans certains cas la pesanteur des draps seule suffit et les malades ne peuvent la supporter; elles peuvent exister aussi bien au repos que dans les mouvements. Un malade de Stoker ne souffrait que lorsqu'il était immobile; d'après Marik, la pression sur les nerfs périphériques peut suffire pour provoquer une crise d'irradiations dans tout le membre correspondant.

Troubles de la sensibilité générale. — Les troubles de la sensibilité générale sont généralement moins marqués. Le plus ordinairement, il existe une diminution de la sensibilité au tact, à la douleur et à la température. Cette diminution est surtout d'abord marquée aux pieds et le malade s'en aperçoit en constatant qu'il ne sent plus bien le sol; de là, elle gagne un point plus ou moins élevé du membre inférieur mais y reste souvent localisée. Quelquefois elle prend, mais toujours postérieurement les membres supérieurs en commençant par les mains. Il n'y a pas de démarcation absolument nette entre les parties atteintes et les parties saines, la transition se fait peu à peu. Dans un cas de Stoker, cependant elle se faisait suivant une ligne des plus nettes.

Généralement la sensibilité est seulement diminuée; elle peut être cependant parfois entièrement abolie aux extrémités; nous en trouvons quelques exemples notamment dans les observations de Schaeffer, de Naunyn, Leroy d'Étiolles[1], etc.; la sensibilité au toucher peut être complètement abolie tandis que les autres modes, douleur et température, sont seulement diminués ou troublés; la deuxième observation de Marik (paralysie généralisée) en est un exemple: il y avait anesthésie des extrémités au tact tandis qu'il n'y avait que diminution de la sensibilité à la température.

Généralement la sensibilité est troublée d'une façon symétrique; mais quelquefois les troubles prédominent d'un côté; Aran cite un cas de parésie intense des membres inférieurs, particulièrement du membre inférieur droit consécutif à l'absorption d'arséniate de soude, où il y avait une diminution de la sensibilité surtout à droite[2].

La sensibilité à la température est généralement troublée surtout pour les températures basses et moyennes; tel est le cas de Goldflam dans lequel il n'y avait pas de diminution pour les températures extrêmes.

Notons aussi quelquefois un retard dans la sensibilité; Hubert[3] a rapporté un cas de polyesthésie; le malade sentant deux piqûres d'ai-

1. Voir nos tableaux plus loin.
2. Voir Indication bibliographique et observation au tableau.
3. Hubert cité par Marik.

guille au lieu d'une en certains points; en d'autres points il localisait mal la sensation douloureuse : il sentait à la fesse les piqûres faites à la jambe.

Le sens musculaire enfin est quelquefois aboli; le malade ne sent pas la position de ses pieds, de ses orteils ou de ses mains; ce trouble ne s'étend pas généralement au delà des extrémités.

Cette diminution peut exister en même temps que des phénomènes douloureux; elle disparaît généralement au moment où les phénomènes moteurs s'améliorent.

Sensibilités spéciales. — Du côté des sensibilités spéciales, le Dr Marquez a observé pendant les empoisonnements d'Hyères deux cas d'amaurose progressive puis décroissante, consécutive à l'œdème de la rétine (obs. VII et X). Le Dr Dubrandy a observé trois cas d'affaiblissement de la vue et un cas de cataracte toxique (?). Les conjonctivites sont assez fréquentes, quel qu'ait été le mode d'introduction du poison (Rollet[1]).

L'ouïe aurait été troublée dans d'autres cas, d'après le même auteur, et dans un cas d'Imbert Gourbeyre (obs. XX). Pour le Dr Dubrandy encore la sensibilité gustative serait parfois diminuée.

Anaphrodisie. — L'anaphrodisie n'est pas très fréquente; elle a été signalée à toutes les périodes de l'intoxication arsenicale, mais surtout à une période tardive des intoxications chroniques par doses répétées. Elle nous a paru être toujours indépendante des paralysies, aussi ne nous y arrêterons-nous que très peu. Nous en avons un exemple dans un cas de parésie passagère des membres inférieurs causée par les vins d'Hyères (Dr Marquez, observation VII). Dans ce cas elle resta persistante. Rappelons à ce sujet que le premier auteur qui ait signalé cette anaphrodisie arsenicale est Rayer[2]. Elle disparaît très lentement, d'après Charcot qui en a fait une étude en 1864[3]; pour Devergie, elle n'existerait pas[4]; J.-G. Vialloli a fait des expériences à ce sujet; il conclut que l'anaphrodisie arsenicale est d'un pronostic toujours bénin[5].

II. Troubles moteurs. — Les troubles moteurs surviennent plus tard que les troubles de la sensibilité (voir Étiologie). Ils débutent généralement lentement et progressivement, exceptionnellement dans les premiers jours et après cinq semaines, d'après Alexander et Marik. D'après les mêmes auteurs le 10e jour serait le jour de prédilection pour le début de ces accidents; il n'en est pas toujours ainsi; dans les intoxications par une série de doses répétées, nous les voyons quelque-

1. Rollet, Des éruptions et des lésions arsenicales professionnelles de la peau et des muqueuses nasale et oculaire (*Ann. de dermatol.*, 1880).

2. Rayer, Art. du *Diction. de méd. et de chirurgie pratiques*, t. III, p. 372, § XIV, 1829.

3. J.-M. Charcot, Anaphrodisie produite par l'usage prolongé des préparations arsenicales (*Bull. Thérap.*, 1864).

4. Devergie, *Bulletin de Therap.*, 1864.

5. J.-G. Vialloli, Des troubles génitaux provoqués par l'usage prolongé des préparations arsenicales (*Thèse de Bordeaux*, 1892).

fois débuter longtemps après la cessation du mode d'empoisonnement; par exemple Comby cite le cas d'une fillette de 7 ans qui avait pris de la liqueur de Boudin contre la chorée de Sydenham; en tout, c'est-à-dire en 11 jours elle avait pris 23 centigrammes et demi d'acide arsénieux; ce n'est que 46 jours après la cessation du traitement que sont apparus les phénomènes de paralysie[1].

Généralement le malade s'aperçoit peu à peu que la marche lui devient pénible, il traîne de plus en plus les membres inférieurs et finit par être dans l'impossibilité de les mouvoir. Mais quelquefois, beaucoup plus rarement, il n'en est pas de même; le malade tombe brusquement, frappé d'un véritable ictus, sans perte de connaissance et on le trouve paralysé.

Hahnemann[2] nous cite l'observation d'un malade qui avait absorbé quelques grains d'arsenic dans un gâteau; le lendemain il tomba roide sans perdre connaissance et lorsqu'on le releva il était paralysé des membres.

Nous en trouvons un autre exemple plus net dans l'affaire du Havre; le malade tomba brusquement dans la rue sans perdre connaissance; il ne put pas se relever, il avait les membres inférieurs paralysés[3].

C'est là un début exceptionnel, nous n'en avons trouvé que ces deux exemples.

Quel que soit son mode de début la paralysie se développera suivant deux grandes lois :

1° Elle atteint d'abord les extrémités, c'est là un fait presque constant aux membres inférieurs la paralysie débute par les orteils, aux membres supérieurs par les doigts.

2° Elle est symétrique.

Ce fait est aussi à peu près constant; nous n'y trouvons que deux exceptions; l'une est le cas d'Emory Bissell, l'autre le cas de Murray, que nous citerons tous deux plus loin à propos des paralysies localisées. Une troisième exception nous est donnée par Aran[4]: il s'agit d'un empoisonnement par l'arséniate de soude; 15 jours après l'absorption le malade fut parésié des membres inférieurs et le membre du côté droit fut plus atteint que le gauche.

La paralysie touche d'abord les membres inférieurs (69 fois sur 72); elle s'y maintient et peut s'améliorer au bout d'un certain temps après n'avoir touché que ces extrémités; mais elle peut aller plus loin et les extrémités supérieures se prennent alors; la paralysie y débute par les doigts et gagne les avant-bras; ces troubles sont toujours postérieurs à

1. COMBY. Voir au tableau des paralysies par doses répétées l'indication bibliographique et l'observation.
2. HAHNEMANN, *Ueber die Arsenikvergiftung*, p. 57.
3. Affaires du Havre, P. BROUARDEL et POUCHET. Observation du malade Perrotte.
4. ARAN, *Soc. méd. des Hôp.*, 9 juin 1852.

ceux des membres inférieurs et toujours d'une intensité moindre. Ainsi, généralement, tandis que les membres inférieurs sont complètement impotents, les membres supérieurs ne présentent qu'un certain degré de parésie; le malade devient maladroit, il laisse échapper les objets qu'il veut prendre.

Sur 70 cas environ les membres inférieurs sont touchés seuls dans plus de la moitié des cas (35 environ), les quatre membres sont atteints, c'est-à-dire paralysie des extrémités inférieures et parésie des extrémités supérieures 31 fois environ; nous avons trouvé trois fois des localisations différentes. Murray[1] nous donne une observation de paralysie d'un membre supérieur; Kumpelt[2] nous donne un exemple de paralysie des deux bras, développée le lendemain de l'absorption de 4 grammes de vert de Schweinfurth; enfin Emory Bissel[3] nous donne l'observation d'un homme qui absorba un scrupule d'arsenic: quelques heures après il eut la main droite entièrement paralysée (?). Enfin nous avons trouvé 4 cas de paralysies généralisées sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

Lorsque le processus atteint les membres seulement, nous le voyons attaquer plus particulièrement les muscles suivants :

1° *Aux membres inférieurs. Jambe.* — L'extenseur commun des orteils semble le premier touché[4]; les autres muscles de la région antéro-externe sont atteints le plus souvent aussi (jambier antérieur, extenseur propre du gros orteil, long et court péroniers latéraux). Les fléchisseurs des orteils sont également atteints.

Cuisse. — C'est la partie inférieure du vaste interne et du vaste externe qui semble la plus touchée.

Pied. — Tous les muscles sont pris. Le pédieux, les interosseux, les muscles propres de la plante du pied ont perdu toute contractilité volontaire.

Membres supérieurs. — Les extenseurs, surtout l'extenseur commun des doigts, sont particulièrement pris.

Le malade qui a les membres pris est étendu, a les jambes allongées, généralement un peu en rotation externe; le pied est tombant, les orteils fléchis vers les plantes, les mouvements du genou et de la hanche sont généralement possibles; les membres supérieurs étendus présentent les doigts en flexion palmaire; le pouce est en adduction; les doigts ne peuvent être ni étendus ni être écartés, les mains sont en pronation, les avant-bras fléchis. Lorsque le malade se lève et cherche à marcher, il steppe.

Quelquefois la paralysie n'en reste pas là; elle gagne les muscles du tronc et peut être complètement généralisée : nous n'en connaissons que 4 cas. Nous en donnons une observation plus loin; disons seulement ici qu'elle est consécutive à l'absorption d'une seule dose de mort-aux-rats.

1, 2, 3. Cf. Tableau des paralysies par dose unique.
4. Cf. à ce sujet Marik, P. Brouardel et Pouchet, Alexander, *loc. cit.*

Barrs[1] en a cité un autre exemple : il s'agit d'un enfant de 12 ans qui prit XVIII gouttes de liqueur arsenicale pendant deux mois; un mois après débuta une paralysie des jambes, bras et muscles du tronc. Marik rapporte l'observation d'une femme qui, à la suite des conditions étiologiques que nous avons rapportées plus haut (fruits placés sous un animal empaillé et recevant des poussières arsenicales), fut atteinte d'une paralysie généralisée ; les muscles des jambes et du tronc en dernier lieu furent pris, et la malade était inerte dans son lit. Enfin la petite fille observée par Comby en est encore un cas : à la suite d'un traitement intense par la liqueur de Boudin, elle fut atteinte d'une paralysie complète ; le tronc fut pris ensuite ainsi que les muscles des membres supérieurs. Ici la paralysie était moins généralisée, car l'auteur déclare que les membres supérieurs étaient pris à un plus faible degré que les inférieurs. Ces 4 cas bien qu'ayant été graves se terminèrent néanmoins par la guérison.

Le mode d'ingestion ne semble pas, dans toutes les observations que nous avons recueillies, influer sur le développement de la paralysie. Sur 36 cas environ de paralysie par ingestion interne d'une seule dose, nous avons vu dix-huit fois les quatre membres touchés à des degrés différents, et quatorze fois environ les membres inférieurs. Les trois localisations appartiennent à ces cas ainsi que notre observation de paralysie généralisée. Il faut sans doute ici invoquer la théorie d'un emmagasinement plus ou moins grand [2]. Sur 28 cas environ de paralysie par doses répétées, nous avons trouvé 10 fois les 4 membres, touchés à des degrés différents, 15 environ les membres inférieurs seuls, et 3 paralysies généralisées ou presque généralisées.

Enfin, sur 9 cas environ de paralysie par intoxication externe, nous avons vu quatre fois les quatre membres touchés à des degrés différents et cinq fois environ les membres inférieurs seuls.

Examen électrique[3]. — On ne constate qu'exceptionnellement l'inversion des formules ; cette réaction lorsqu'elle existe se rencontre dans l'extenseur commun des orteils et le vaste interne, Comby l'a trouvée chez sa malade dans l'extenseur commun des orteils et l'extenseur propre du gros orteil, le vaste interne ne présentait qu'une excitabilité électrique diminuée. La contractilité galvanique semble normale ou un peu affaiblie dans les parties atteintes.

Dans l'affaire Pastré-Beaussier, les auteurs ont trouvé les secousses musculaires déterminées par cette excitation directe un peu lentes et ne les ont jamais vues se développer avec une rapidité anormale. Il n'en

1. Barrs. Cf. Indication bibliographique et observation au tableau des paralysies par doses répétées.
2. Cf. Étiologie.
3. Cf. à ce sujet affaires du Havre. M. le Dr Mario a collaboré à ces recherches. Cf. également examen du Dr Comby dans son obs. (*loc. cit.*); Kailson obs. II.

est pas de même de la contractilité faradique qui est toujours modifiée : dans le cas de Railton, la contractilité faradique des muscles de la jambe était abolie. Elle est seulement diminuée lorsque les muscles sont peu touchés. Lorsqu'on excite les troncs nerveux par le courant galvanique, il se produit une secousse dans tous les muscles par eux innervés; si on excite faradiquement, au contraire, une partie seule se contracte.

En résumé on peut trouver : diminution ou abolition de la contractibilité faradique.

Diminution légère ou conservation de la contractilité galvanique.

Inversion des formules dans l'extenseur commun des orteils, l'extenseur propre du gros orteil et le vaste interne.

Réflexes. — Nous avons trouvé presque constamment les réflexes rotuliens abolis au moment de la paralysie. Dans deux cas cependant nous les avons trouvés conservés, exagérés même dans le cas de paralysie généralisée de Marik, conservés seulement dans le cas de Railton; mais, étant donnée la constance absolue de l'abolition dans les autres observations, il est permis de se demander si dans ces deux cas la constatation n'a pas été faite au moment de la guérison. A ce moment en effet les réflexes rotuliens réapparaissent. Les réflexes cutanés sont moins touchés, le réflexe plantaire a été pourtant signalé comme aboli; le réflexe crémastérien est toujours conservé.

Troubles trophiques. Atrophie. — L'atrophie appartient aux cas intenses et de longue durée, elle peut atteindre tous les degrés; Marik nous dit qu'une de ses malades était devenue absolument squelettique; pour cet auteur, d'ailleurs, elle serait à peu près constante, et, par son développement rapide et intense, serait caractéristique et pathognomonique de la paralysie arsenicale. L'atrophie se développe à peu près en même temps que la paralysie, c'est-à-dire de quelques jours à quelques semaines après l'ingestion du poison; elle semble dans quelques cas lui être postérieure. Dans les cas légers où la motilité n'est atteinte qu'aux extrémités, elle ne s'attaque qu'aux parties touchées, et disparaît peu à peu, généralement lentement. Quelques auteurs ont pourtant cité des cas de paralysie sans atrophie (Jaeschke, Goldflam, Naunyn, Imbert Gourbeyre[1]).

Nous n'insisterons pas sur d'autres troubles tels que chute des cheveux et des poils, eschares, ulcérations de la peau ou des muqueuses, éruptions de la peau. Ces signes ne nous paraissent pas appartenir en propre à la période des paralysies; ce sont pour nous des signes de l'ntoxication arsenicale, portant sur la peau ou sur les muqueuses, dues au même poison que les paralysies, mais n'en dépendant pas et n'ayant aucune liaison avec elles. Il en est de même de la fièvre, qui peut persister pendant la paralysie, comme dans le cas de Lancereaux[2];

1. *Loc. cit.*
2. Cf. Lancereaux, *loc. cit.*

elle débute avant elle et est plutôt signalée pendant la première période des troubles digestifs. Il en est de même aussi des troubles urinaires, de la salivation, de la cyanose, de la transpiration, etc., que certains auteurs décrivent en même temps que les paralysies arsenicales (Marik).

Nous n'insisterons pas non plus sur les troubles de l'intelligence, ils sont exceptionnels; on trouve seulement plusieurs cas de délire, notons entre autres les deux cas cités dans les affaires du Havre; une malade de Marik délira mais incidemment: chez elle ce symptôme ne fut que passager et est mis par l'auteur sur le compte de la cachexie et de la faiblesse excessive.

MARCHE. — DURÉE. — TERMINAISON. — PRONOSTIC

Les paralysies appartiennent aux formes subaiguës et chroniques de l'empoisonnement arsenical; nous mettons de côté les quelques symptômes nerveux que présentent les formes suraiguës. Elles débutent un temps variable après l'ingestion du poison, de quelques jours à quelques semaines, quelquefois quelques mois, lorsqu'il y a eu absorption d'une dose unique.

Lorsque l'ingestion se fait par doses répétées, elles apparaissent soit après un certain nombre de ces doses, nombre difficile à déterminer, soit longtemps après la cessation de l'absorption comme nous le voyons dans certains empoisonnements par l'arsenic employé comme médicament.

Qu'elles appartiennent à une forme subaiguë ou à une forme chronique, qu'elles soient consécutives à l'absorption d'une seule ou de plusieurs doses de poison, les paralysies arsenicales se comportent toujours de même. Les troubles de sensibilité ouvrent la scène morbide: l'attention est éveillée par les douleurs diverses que présente le malade ou par les troubles de sensibilité générale.

Puis, après un temps plus ou moins long, la motilité commence à s'affecter: le malade s'aperçoit qu'il marche plus difficilement, il ne sent plus bien le sol. On l'examine et on constate un certain degré de parésie ou même de la paralysie dans les muscles du pied et dans certains muscles de la jambe indiqués plus haut.

Tout peut s'arrêter là; mais dans la moitié des cas, les membres supérieurs sont bientôt atteints, toujours pourtant à un plus faible degré que les membres inférieurs; là aussi les troubles moteurs s'attaquent surtout aux muscles de la main et à certains muscles de l'avant-bras sus-indiqués. Tous les troubles s'arrêtent généralement à ce degré d'intensité. Dans quelques cas, pourtant, extrêmement rares il est vrai, (nous en rapportons un cas plus loin), tous les muscles peuvent participer à la paralysie; notons aussi comme exceptionnels les cas où la motilité n'est troublée que dans quelques muscles isolés. Un degré plus ou moins prononcé d'atrophie atteint les muscles touchés par la paralysie; en même temps apparaissent divers troubles trophiques.

Tous les troubles précités débutent par la périphérie, commençant toujours, sauf de très rares exceptions, par les pieds, aux membres inférieurs, et, lorsqu'ils se généralisent, atteignant les mains aux membres supérieurs.

La paralysie arsenicale va ainsi en croissant jusqu'à un point extrême qu'elle atteint et qu'elle occupe pendant un certain temps, de quelques semaines à quelques mois, quelquefois un an et plus; c'est la période d'état après la période d'augment; dans la dernière phase, qu'on peut appeler période de régression, les phénomènes s'amendent; les mouvements deviennent possibtes, la sensibilité normale, les réflexes rotuliens réapparaissent. Cette dernière période est fort longue, et, dans les observations que nous citons plus loin, on verra que souvent au bout d'un, de deux, de trois ans (26 mois, affaires du Havre), les auteurs ne constatent qu'une amélioration. Stocker cite même un cas où la motilité n'est revenue qu'après cinq ans. Souvent la guérison n'a pas lieu *ad integrum ;* il peut rester des contractures, des rétractions qui peuvent persister indéfiniment et nécessiter même parfois un traitement chirurgical.

Les paralysies arsenicales ne comportent pas de rechutes; nous n'en avons trouvé aucun cas. Elles peuvent augmenter parfois brusquement alors qu'elles semblaient être à la période de régression; en ce cas on doit penser que le malade a absorbé une nouvelle dose d'arsenic et le médecin doit faire les recherches étiologiques les plus minutieuses.

Le pronostic des paralysies arsenicales au point de vue de l'existence est bénin; elles sont plutôt en effet un symptôme du passage de l'intoxication à la chronicité; le Dr Marquez[1] seul dit avoir observé un cas de mort subite dans le cours d'une paralysie arsenicale, et il attribue cette terminaison à une paralysie des muscles respirateurs. Remarquons seulement que dans ce cas la paralysie n'atteignait que les extenseurs et que l'autopsie n'a pas été faite.

Lorsque la mort se produit dans le cours d'une paralysie arsenicale. elle est le plus souvent due à une autre lésion organique, qui s'est développée parallèment aux lésions du système nerveux, reconnaissant la même cause. L'intoxiqué meurt surtout par ses reins.

Le pronostic est sombre en ce sens que les paralysies constituent une infirmité quelquefois persistante, en tous cas d'une évolution extrêmement lente.

Diagnostic. — Les cas nets, typiques de paralysie arsenicale se développant après des troubles d'intoxication également nets et typiques ne sont pas d'un diagnostic difficile, et même, au contraire, on peut dire que la paralysie survenant après des symptômes d'empoisonnement, vomissements, diarrhée, éruptions diverses, cutanées et muqueuses, laissant souvent des pigmentations brunes, fièvre quelquefois, sueurs abon-

1. Affaire d'Hyères, obs. VI.

dantes, troubles des urines, anurie ou albuminurie, œdèmes, dyspnée, etc., vient plutôt affirmer le diagnostic[1].

Les troubles de la sensibilité ouvrent la scène et vont de la périphérie au centre : douleurs lancinantes, modérées, crampes dans les jambes et aux bras, sensibilité générale diminuée généralement aux extrémités, fort peu de troubles des sensibilités spéciales, sensibilité électrique diminuée. Les troubles moteurs surviennent ensuite ; ils débutent par les extrémités, le plus souvent par les extrémités inférieures ; ils sont symétriques ; les extrémités supérieures sont souvent atteintes, dans la moitié des cas environ, toujours à un moindre degré que les inférieures ; enfin dans quelques cas rares la paralysie peut se généraliser. Aux extrémités, les mêmes muscles sont le plus souvent atteints : ce sont les muscles du pied, l'extenseur commun des orteils, les muscles de la région antéro-externe (jambier antérieur, extenseur propre du gros orteil, long et court péroniers latéraux), à la cuisse la partie inférieure du vaste interne et du vaste externe. Ce sont aux membres supérieurs les extenseurs, surtout l'extenseur commun des doigts.

Dans ces muscles on trouvera de la diminution ou de l'abolition de la contractilité faradique, la contractilité galvanique étant conservée. L'inversion des formules a été constatée dans l'extenseur commun des orteils, l'extenseur propre du gros orteil et le vaste interne. Les réflexes rotuliens sont abolis. Enfin une atrophie considérable atteint les mêmes muscles presque en même temps que les troubles moteurs. Notons enfin la marche très lente de la maladie.

En face d'un malade présentant ce tableau symptomatique, le médecin pensera à une intoxication par l'arsenic, et pour confirmer son opinion, il fera des recherches étiologiques minutieuses.

Dans certains cas d'empoisonnement criminel, l'entourage du malade peut chercher à dissimuler le poison et le mode d'absorption ; le médecin devra alors recueillir lui-même les vomissements, les selles diarrhéiques s'il y en a, en tous cas les urines en se servant au besoin de la sonde et faire faire une analyse complète. Si le résultat est affirmatif, il n'y aura plus de doute sur la cause de la maladie; mais si le résultat est négatif, si le chimiste n'a pas trouvé d'arsenic dans l'urine, on ne pourra cependant pas conclure à la non-existence de cet empoisonnement; nous savons en effet que les urines ne contiennent pas toujours ce poison au moment des paralysies qui indiquent le passage à l'état subaigu et surtout à la chronicité.

Il faudra aussi se rappeler tous les modes d'ingestion, passer en revue toutes les causes accidentelles, empoisonnement thérapeutique,

1. Dans les affaires d'Hyères la maladie fut prise successivement pour un embarras gastrique, la grippe ; c'est au moment de la paralysie qu'on découvrit l'origine de l'affaire du Havre, ce fut la même chose, la maladie avait été prise au début pour une fièvre muqueuse.

empoisonnement par une substance contenant de l'arsenic[1]. On se rappellera les cas de Marik[2] où l'étiologie fut longtemps méconnue. L'auteur finit par trouver que les fruits dont les malades faisaient usage étaient placés sur un meuble et recevaient une poudre fine arsenicale tombant d'un animal empaillé situé au-dessus, etc. etc.

Au besoin on fera analyser les papiers, tentures, tapis; on passera également en revue tous les modes d'intoxication externe.

On voit que généralement le diagnostic n'est pas très difficile à porter et nous ne donnerons ici que peu de développement au diagnostic différentiel. Si en effet l'affection ne comporte pas un symptôme pathognomonique et constant, l'ensemble des signes, l'étiologie, les recherches qu'on peut faire dans l'urine sont pourtant assez étendus et assez nets pour affirmer et l'intoxication et sa cause; c'est ce qui empêchera de confondre les paralysies arsenicales avec les paralysies d'origine infectieuse telles que les paralysies qui succèdent parfois à la fièvre typhoïde, à la variole, à la diphtérie.

Les troubles que peut produire la syringomyélie ne seront pas longtemps pris pour des paralysies arsenicales; outre l'évolution qui dans le premier cas est beaucoup plus longue, parsemée d'améliorations, de rémissions, inconnues dans le second, outre les différences des manifestations cutanées (panaris dans un cas, éruptions diverses dans l'autre et les symptômes d'intoxication qu'auront présentés les malades paralysés par l'arsenic, les deux affections présentent encore des autres caractères distinctifs : symétrie absolue des troubles, début par les extrémités inférieures, certains groupes musculaires atteints, atrophie atteignant surtout les membres inférieurs, troubles divers de sensibilité tels sont quelques caractères des paralysies qui nous occupent. Au contraire, dans la syringomyélie il y a manque fréquent de symétrie; l'atrophie atteint surtout les petits muscles des mains, à une période très tardive, les lésions débutant plutôt aux membres supérieurs; la sensibilité à la température est surtout modifiée; quelquefois paralysie des sphincters.

L'étiologie surtout, puis les symptômes déjà présentés par le malade, enfin le début lent, par les troubles de la sensibilité, la marche de la mobilité et les membres particulièrement atteints permettront d'écarter les névrites périphériques.

Le tabes ne saurait être confondu avec les paralysies arsenicales; il s'installe lentement, après des périodes stationnaires; avant la paralysie arsenicale, il y a eu presque toujours au contraire une période de troubles violents; l'atrophie s'installe rapidement, presque contemporaine des troubles moteurs, tandis qu'elle ne survient qu'à une période très avancée du tabes; enfin au tabes appartiennent les symptômes tels que ceux qu'en présentent les pupilles, les muscles des yeux, les sphincters; le caractère des douleurs est différent dans les deux maladies.

1. Cf. étiologie.
2. Marik, *loc. cit.*

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique des paralysies arsenicales est fort peu connue. Cela s'explique par la rareté des cas de mort. L'expérimentation donnera probablement des résultats; nous nous bornerons ici à donner les opinions des auteurs qui ont fait des recherches à ce sujet. Nous n'avons pas encore terminé les examens microscopiques de de la moelle et du système nerveux périphérique de nos animaux paralysés, et nous ne pourrons donner que plus tard les résultats obtenus.

Da Costa[1] trouva deux lésions dans le tissu musculaire : l'atrophie et la dégénérescence, et attribua l'origine des troubles à une lésion des cornes antérieures.

Popow[2] expérimenta sur des animaux; il fit en plus l'autopsie d'un homme qui avait succombé à un empoisonnement aigu, sans avoir présenté de paralysie; le système nerveux périphérique était intact, il ne trouva de lésions que dans la moelle; du côté droit surtout il trouva, à côté de cellules normales, des cellules remplies d'un protoplasma trouble, ne présentant plus de noyaux, elles étaient entièrement ou presque entièrement dépouillées de prolongements; d'autres cellules présentaient un état vasculaire. Les vaisseaux, surtout les veines étaient dilatés et remplis de globules rouges. Dans le voisinage du canal central il trouva un foyer sanglant et un exsudat qui avait traversé les tissus.

Kreyssig[3] pense qu'il y a eu là une erreur et que la lésion a été créée par le mode de préparation.

Marik faitre marquer à ce propos que nombre d'auteurs ont trouvé un tel état vacuolaire des cellules ganglionnaires dans des cas de polynévrite.

Alexander[4] émet le même avis; de plus il pense que le cas de Popow n'était pas un cas de paralysie arsenicale.

Il obtint deux cas de paralysie expérimentale et trouva une atrophie des terminaisons nerveuses et des muscles; il attribue cette lésion à un trouble apporté dans de nombreux vaisseaux par le poison, particulièrement à un trouble des capillaires des nerfs et des muscles.

Scolosuboff[5] attribue à la localisation du poison dans le tissu nerveux central les troubles de paralysies.

1. Da Costa, On arsen. paral. (*Philad. med. Times*, 26 mark, p. 385) et Seguel to the case of arsenical paralysis (*ibid.*, juillet, 2, p. 614).

2. Popow, Ueber die Veränderungen im Rückenmarcke nach Vergiftung mit Arsen-Blei-und Quecksilder (*Wirchow's Archiv*, XCIII, p. 351).

Et : Ueber die Veränderungen im Rückemnarke der Menschen nach acuter Arsenvergiftung (*Virchow's Archiv*, CXIII, p. 385).

3. Kreyssig, Ueber die Beschaffenheit des Rückenmarks bei Kaninchen und Hunden nach Phosphor und Arsenikvergiftung, nebst Untersuchungen über die normale Structur derselben (*Virchow's Archiv*, CII, p. 286).

4. Alexander, *loc. cit.*

5. Scolosuboff, *loc. cit.*

Jaeschke trouva chez un chien qui avait succombé à une intoxication suraiguë par l'arsenic un foyer d'hémorrhagie médullaire intéressant surtout la substance grise.

Silbermann [1] attribue les troubles nerveux à l'action du système circulatoire modifié sur le système nerveux, il trouva des hémorrhagies et des tromboses dans les capillaires du système nerveux central.

Henschen [2] fit l'autopsie d'une femme qui avait succombé à un empoisonnement arsenical causé par l'absorption d'une demi-cuillerée à thé d'une poudre arsenicale, après avoir présenté une paralysie des membres inférieurs et un certain degré de parésie des membres supérieurs. Il trouva dans la moelle tous les stades de la dégénérescence. Dans la moelle cervicale une dégénérescence des cordons de Goll; dans la moelle lombaire sur 1 millimètre de largeur et 1 centimètre de hauteur, une hémorrhagie siégeant dans l'avant-corne gauche. Il trouva en outre les nerfs spinaux dégénérés; pour l'auteur les lésions de la moelle et des nerfs se sont produites simultanément.

Barrs [3], Osler [4] concluent à des névrites périphériques. Il y eut une recherche anatomo-pathologique faite dans un des empoisonnements du Havre [5]. La moelle avait été conservée dans l'alcool; on avait d'abord trouvé des lacunes et des coagulations hyalines, et M. Cornil termine ainsi la note qu'il envoya sur ce cas : « J'ai examiné moi-même ces préparations et je suis absolument convaincu que les foyers de désintégration et les coagulations hyalines constatées sur les coupes sont tout simplement le résultat d'une conservation incomplète de la moelle et de l'action de l'alcool. Il n'existe assurément pas de multiplication d'éléments conjonctifs ni d'altérations des tubes nerveux qu'on puisse rapporter à une myélite. »

M. Gombault avait dans ce même cas conclu à l'absence de toute lésion pathologique.

Tel est l'état de la question : certains auteurs concluent à une lésion du système nerveux central; d'autres à une lésion du système périphérique; d'autres enfin à une lésion des deux systèmes. — L'observation et l'expérimentation concluront.

Traitement. — Le traitement des paralysies arsenicales répond aux indications suivantes :

1° Supprimer la cause de l'empoisonnement si elle existe encore, c'est-à-dire faire une enquête étiologique des plus minutieuses surtout dans les intoxications chroniques.

1. Silbermann, *Deutsche med. Wochenschr.*, 1888, n° 25, p. 504.
2. Henschen, On arsenical paralysis (presented *to the Royal Society of sciences of Upsala*, 1er sept. 1893).
3. Barrs, *Brit. med. Journ.*, 1893, 4 oct., p. 239.
4. Osler, Arsenical neuritis following the use of Fowler's solution (*Bulletin of the Johns Hopkins Hospital,* 1893, n. 30, avril).
5. Aff. de Havre, Brouardel et Pouchet, *loc. cit.*, p. 30).

2° Faciliter l'élimination du poison. On cherchera à accroître la quantité des urines du malade; on augmentera aussi la sudation; on lui donnera des laxatifs fréquents.

3° Soutenir les forces du malade et arrêter la cachexie par un régime alimentaire approprié et par des médicaments tels que le fer, la strychnine (en très petite quantité).

4° Combattre les symptômes. Pour lutter contre les troubles moteurs on emploiera les courants électriques, les massages; plus tard on fera faire au malade une gymnastique progressive.

Les douleurs seront combattues par l'antipyrine, la quinine, etc., le salicylate semble avoir réussi quelquefois; si les douleurs sont excessivement vives on aura recours aux injections de morphine.

5° Surveiller attentivement tous les organes du malade surtout les reins, le cœur et les poumons; on se souviendra en effet qu'ils sont souvent atteints parallèlement au système nerveux, et on pensera que les paralysies n'ont qu'exceptionnellement une issue fatale et que lorsque la mort survient dans le cours de l'intoxication arsenicale elle est le plus souvent causée par des lésions concomitantes des organes que nous venons de citer, presque toujours des lésions des reins.

Observation (MM. Gilles de la Tourette et Georges Brouardel). — Mme M..., 29 ans, Américaine, a été mariée à 14 ans; a fait une fausse couche de 3 mois et a trois enfants bien portants.

Le 27 août 1891, à la suite de chagrins, a absorbé 2 cuillerées à soupe d'une poudre blanche de mort-aux-rats, composée en grande partie d'acide arsénieux. L'absorption a eu lieu à 6 heures du soir; les vomissements ne sont survenus qu'à 9 heures; ils ont été très abondants, quelques-uns sanglants. En même temps, diarrhée sanglante qui a duré deux à trois jours. Les vomissements ont persisté trois semaines pendant lesquelles la malade ne put absorber qu'un peu de lait glacé. Elle avait des douleurs très violentes dans les membres inférieurs qui étaient enflés; les membres supérieurs, le tronc était également douloureux mais ne présentaient pas d'œdème. Seule la face ne paraît pas avoir été douloureuse. Quatre ou cinq jours après l'absorption paraît une éruption de papules rouges, sur tout le corps, accompagnée d'une vive démangeaison; l'éruption dure quelques jours.

Dès le lendemain, la malade ressent une faiblesse générale; l'enflure des pieds et des jambes était telle qu'on dut couper les bas qu'elle avait gardés depuis le début de sa maladie. Elle ne pouvait absolument plus remuer dans son lit et il lui fallait 18 oreillers pour la soutenir; tous les muscles étaient paralysés, membres inférieurs et supérieurs, tronc, cou; la tête vacillait et tombait. Les mouvements des muscles de la face seuls semblent avoir été conservés : la malade pouvait ouvrir et fermer les yeux et la bouche, mais ces mouvements étaient douloureux; elle parlait à voix basse; sa vue était troublée, elle voyait mal, reconnaissant surtout les personnes au son de leur voix, elle distinguait mal les couleurs (?); elle entendait bien, sentait bien les odeurs. Elle paraît avoir eu une paralysie des muscles du pharynx et du voile du palais; quand elle buvait, les liquides lui revenaient par le nez; elle avait de violentes suffocations; ces phénomènes n'avaient pas persisté plus de quinze à vingt jours.

Pendant un mois environ Mme B... ne put uriner seule; on recourut à la sonde; elle n'a jamais uriné involontairement.

Quelques jours après la tentative de suicide, le ventre a été très enflé; ce

6 *août*. — 2e même injection.

7 et 8 *août*. — 3e et 4e injection.

9 *août*. — Nous constatons les premiers symptômes de paralysie. Le train postérieur est atteint, la marche est devenue pénible et lente; il ne ramène ses pattes sous lui qu'avec peine lorsqu'on les a étendues en arrière; il ne peut plus se servir de ses griffes postérieures. Les membres antérieurs sont indemnes.

5e injection.

10 *août*. — La paralysie du train postérieur augmente; 6e injection.

11 et 12 *août*, 7e et 8e injection.

13 *août*. — Le cobaye est extrêmement paralysé, il reste étendu, immobile. Les pattes sont couchées en arrière, montrant la paume en haut et en arrière.

Nous cessons les injections.

Le poids total est tombé à 255 grammes.

Le 14 *août*, mort.

Le cobaye a reçu 8 injections en 8 jours, soit en tout 5mgr,6 pour 100 ou encore total de 2gr,128.

Les premiers symptômes de paralysie du train postérieur avaient paru après la 4e injection, c'est-à-dire après 2mmg,8 pour 100 grammes d'animal.

Cobaye. — Paralysie du train postérieur : poids 345 grammes.

Le 5 *août* à 3 h. 30, injection de 0mg,7 pour 100 grammes d'animal dans la peau du flanc. En tout, 2mg,4 (solution appropriée).

Les 6, 7, 8 *août*, 2e, 3e et 4e injection.

9 *août*. — Train postérieur paralysé presque entièrement. Ne peut plus griffer. Ne ramène ses pattes sous lui que très difficilement lorsqu'on les a étendues en arrière. Pattes antérieures indemnes, 5e injection.

10 *août*. — 6e injection.

11 *août*. — La paralysie est complète pour la patte droite que le cobaye laisse traîner en arrière lorsqu'il cherche à avancer en faisant quelques mouvements de la patte gauche. Train antérieur indemne, 8e injection.

12, 13 *août*. — 9e, 10e injection.

Le 13, paralysie complète du train postérieur. Poids : 240 grammes.

Le cobaye est mort après avoir reçu 6mg,3 p. 100 grammes d'acide arsénieux en 9 jours, c'est-à-dire un total de 2cgr,16. Les premiers symptômes de paralysie avaient paru à la 4e injection, c'est-à-dire après ingestion de 2mg,8 d'acide arsénieux pour 100 grammes d'animal.

Lapin. — Paralysie du train postérieur, poids: 3900 grammes.

Le 7 *août*, à 3 h. 30, 1re injection sous la peau du dos de 0mg,5 d'acide arsénieux pour 100 grammes d'animal, c'est-à-dire en tout, de 19mg,5 (solution appropriée).

Les 8, 9, 10, 11, 12 *août*, 2e, 3e, 4e, 5e, 6e injection.

Le 12 *août* débute la paralysie du train postérieur (après 5 injections), paralysie qui devient complète le 13.

Mort dans la nuit du 13 au 14.

Nous nous bornerons à ces trois cas d'intoxication journalière par dose moyenne. Nous ne donnerons des conclusions que lorsque nous aurons fait une étude complète étiologique, anatomo-pathologique et chimique (localisations), en réalisant dans un grand nombre d'expériences, sur plusieurs espèces animales, tous les modes d'ingestion possibles du poison.

Paralysies consécutives à l'ingestion (

TABLEAU I.

SEXE ET AGE	CAUSES ET DÉBUT DE LA PARALYSIE	NATURE DE LA PARALYSIE
H.	Pilules asiatiques prises pendant plusieurs semaines contre eczéma.	Faiblesse des membres inférieurs. Tremblement.
H.	As répété par petites doses pendant 4 jours. Début le 5e jour.	Engourdissement des extrémités.
H. 38 ans.	2 cuillerées à café d'As à 4 jours de distance.	4 extrémités.
H. 25 ans.	As mêlé à aliments pendant plusieurs jours. Début au bout d'un mois.	Mains et pieds.
F.	Tentative d'avortement par As. pris 2 fois par jour pendant 3 mois en tout 2 cuillerées à bouche (?).	Paralysie des 2 jambes. Sensibilité abolie à la jambe gau[illegible]
F.	Liqueur de Fowler à haute dose contre eczéma.	Parésie des extrémités inférieures.
H. 50 ans.	Syphilis. Potion et pommade à l'As.	Pieds, jambes, mains, avant-b[illegible] cuisse et bras 3 mois plus tard. Atrophie.
H. 45 ans.	Liqueur de Fowler pendant 3 mois.	Pseudotabes (?).
F. 45 ans	Vins arséniés (Hyères).	Amyosthénie surtout dans les m[illegible] bres inférieurs.
H. 50 ans.	Vins arséniés.	Amyosthénie. Fourmillements dans les membr[illegible] inférieurs.
H. 22 ans.	Vins arséniés. Début après éruption.	Paralysie des extenseurs aux m[illegible] et aux pieds. Douleurs excessivement vives
H. 44 ans.	Vins arséniés. Début après éruption.	Parésie passagère des membres [illegible] rieurs. Anesthésie.
H. 45 ans.	Vins arséniés. Début après éruption.	Faiblesse des membres inférieurs. Fourmillements dans les extrémités.
F. 65 ans.	Vins arséniés.	Amyosthénie passagère des membres inférieurs. Fourmillements.

es répétées d'arsenic (tube digestif).

AUTRES PRINCIPAUX SYMPTOMES	ÉVOLUTION	INDICATION BIBLIOGRAPHIQUE	OBSERVATIONS
»	Plusieurs mois.	M. Huss, Chron. alcohols Krankheit. Stockolim, 1852.	
»	Guérison rapide.	Buzzorini, *Wurt: med. Corresp. Bl.*, 1835.	
Desquamation.	Dure 23 mois.	Geoghehan, *Dublin medic. Press*, 1850.	
»	Plus de 2 ans.	Schaper, Beiträge zur Lehre von der Arsenikvergiftung, Berlin, 1846.	
»	Guérison en 1 mois.	Quend, *British. med. Journ.* 1858.	
As trouvé dans les urines.	»	Gaillard, Soc. de méd. lég. de France, t. III, 1874.	
Vomissements. Œdème des malléoles.	Guérison en 2 ans.	Scolosuboff, *Gaz. méd.*, 1875.	
Tr. digestifs, ménorrhagie. Œdème périmalléolaire. Eruption de taches bronzées. Moiteur des mains et des pieds.	Amélioration après 5 mois.	Ch. Dana, 1887, Brain, p. 456.	
	»	Marquez, Affaire des vins d'Hyères. Obs. IV.	
Tr. digestif.	6 à 8 semaines.	Id. Obs. V.	
Tr. digestifs. Eruption, angine. Albuminurie, cachexie.	Mort subite attribuée par l'auteur à la paralysie des muscles respirateurs (?).	Id. Obs. VI.	Pas d'autopsie.
Troubles digestifs. Anaphrod. persistante. Eruption miliaire généralisée. Amaurose passagère.	Guérison.	Id. Obs. VII.	
Tr. digestifs. Taches bronzées sur les jambes	Amélioration au bout de 6 mois.	Id. Obs. X.	
Troubles digestifs.	Guérison en 4 ou 5 mois.	Id. Obs. XVII.	

SEXE ET AGE	CAUSES ET DÉBUT DE LA PARALYSIE	NATURE DE LA PARALYSIE
H. 64 ans.	Vins arséniés.	Parésie des pieds et des jambes : aux membres supérieurs, mains seules prises.
H. 67 ans.	Vins arséniés.	Paraplégie.
H. 55 ans.	Vins arséniés.	Parésie très prononcée des membres inférieurs et des mains. Douleurs dans les jambes.
F.	Empoisonnement par doses répétées. (Le Havre).	Paralysie des membres.
H. 36 ans.	id. Début par douleurs, crampes.	Parésie des membres inférieurs et des mains.
H. 21 ans.	id. S'absente du Havre par intervalles; à ces moments amélioration, puis rechute lorsqu'il reprend du poison.	Paralysie des membres inférieurs puis des mains. Douleurs, picotements des pieds. Sensibilité atteinte. Réflexes conservés (au moment de l'examen où amélioration).
H. 19 ans.	id.	Parésie des membres inférieurs, puis, 5 jours plus tard, des membres supérieurs. Atrophie des muscles touchés. Abolition des réflexes.
H. 17 ans.	id. 15 jours après vomissements.	Engourdissement des membres. Atrophie des muscles de la jambe. Abolition des réflexes. Sensibilité diminuée.
H. 26 ans.	id.	Parésie des jambes, puis, 1 mois après, parésie des membres supérieurs. Douleurs, atrophie seulement des vaste interne et vaste externe. Sensibilité affaiblie.
H. 23 ans.	id.	Parésie des membres inférieurs
H. 24 ans.	id.	Parésie des membres inférieurs. Fourmillements des extrémités, abolition des réflexes rotuliens, conservation des réflexes plantaires.
F. 10 ans.	As pendant 3 mois contre chorée. En 21 jours 6 3/4 grains d'ac. arsénieux.	Paralysie des membres inférieurs. Douleurs augmentant par la pression. Exagération des réflexes.

AUTRES PRINCIPAUX SYMPTOMES	ÉVOLUTION	INDICATION BIBLIOGRAPHIQUE	OBSERVATIONS
Tr. digestifs, selles sanglantes. Dyspnée. Œdèmes. Eruption érythémato-vésiculeuse suivie de desquamation.	»	Id. Obs. XIX.	
Érupt. érythémateuse. Odeur alliacée de l'haleine et de la transpiration.	Guérison en 3 mois.	Id. Obs. XXIII.	
Éruption érythémateuse.	Amélioration lente.	Id. Obs. XXV.	
Vomissements. Catarrhe laryngé, aphonie. Céphalalgie, malaise.	Mort en 2 mois.	Femme Morisse. Aff. Pastré-Beaussier. P. BROUARDEL et G. POUCHET.	Moelle conservée dans alcool. Pas de lésion (Cornil).
Vomissements. A la fin dyspnée, pouls irrégulier.	Mort.	DECAMP, id.	Autopsie. As trouvé partout.
Vomissements. Céphalalgie.	Guérison lente.	PEROTTE, id.	
Éruption de macules.	Amélioration lente.	HERPE, id.	
Éruption de macules.	Amélioration lente.	id.	Examen électrique. Diminution de la contractilité faradique.
Vomissements.	Amélioration lente.	DELAFONTAINE, id.	Cf. examen électrique.
Vomissements. Blépharo-conjonctivite. Eruption dans les cheveux.	Guérison lente.	HÉBERT, id.	
Vomissements surtout à jeun, le matin. Hémorrhoïdes, angine.	Amélioration lente.	LARGERIE, id.	
Tr. digestifs.	Guérison.	RAILTON, Peripheral neuritis from arsenic (*Brit. med. Journ.*, 1893, 4 nov., p. 996).	Examen électrique : abolition des contractions faradiques dans les muscles des jambes.

SEXE ET AGE	CAUSES ET DÉBUT DE LA PARALYSIE	NATURE DE LA PARALYSIE
H. 51 ans.	Prend 3 à 4 centigrammes d'arséniate de soude depuis 20 ans.	Parésie des membres inférieurs. Douleurs, anesthésie, abolition des réflexes.
H.	Liqueur de Fowler, en 3 mois, 76 1/2 grains d'ac. arsénieux.	Parésie des extrémités. Atrophie, abolition des réflexes rotuliens.
H. 12 ans.	18 gouttes de liqueur As. pendant 2 mois, 1 mois après, début.	Paralysie des jambes, bras et muscles du tronc, atrophie des parties atteintes, abolition des réflexes.
F. 24 ans.	Fruits placés sur une armoire recevant poussière d'As tombant d'un animal empaillé placé au-dessus.	Paralysie des orteils et des doigts. Contracture du petit doigt durant 2 ou 3 semaines. Anesthésie des extrémités. Atrophie.
F. 26 ans.	id.	Paralysie généralisée aux membres et au tronc. Douleurs déchirantes dans les membres. (Sensation de fer rouge). Atrophie généralisée. Tr. de sensibilité au tact, à la douleur et à la température, perte du sens musculaire. Réflexes exagérés.
F. 7 ans.	Liqueur de Boudin contre chorée de Sydenham pendant 11 jours, en tout 23 centigr. 1/2 d'acide arsénieux. Début 46 jours après cessation du traitement.	Paraplégie complète, puis m. du tronc, puis des membres supérieurs à un plus faible degré. Abolition des réflexes. Incontinence d'urine passagère.
F. 13 ans.	As pris pendant 3 ans, contre psoriasis.	Paralysie des extrémités inférieures.

AUTRES PRINCIPAUX SYMPTOMES	ÉVOLUTION	INDICATION BIBLIOGRAPHIQUE	OBSERVATIONS
Pigmentation cutanée. Hyperkératose palmaire et plantaire.	Amélioration lente, les réflexes rotuliens restant abolis.	A. MATHIEU. Communication à la Soc. de dermatologie, 10 mai 1894.	
Diarrhée, pigmentation noire de la peau.	»	OSLER, Arsenical neuritis following the use of Fowlers solution (*Bull. of the John Hopkins Hospital*, 1893, avril n. 30).	L'auteur conclut à une névrite périphérique.
»	Guérison.	BARRS, *Brit. med. Journ.*, 1893, 4 février, p. 239.	L'auteur conclut à une névrite.
Sensation de froid. Epistaxis. Salivation.	Guérison.	MARIK, Ueber Arsenlähmungen (Wiener klinische Wochenschrift, 1891, nos 31 au 40. Obs. II.	
Diarrhée, vomissements sanglants. Pouls 120. Température élevée à 38°. Eruption érythémateuse sur tout le corps, par poussées. Transpiration.	Guérison.	Id. Obs. I.	
Diminution du pouls de 120 à 90, fièvre le 7 jour 38°. 38°2, etc.	Amélioration au bout d'un mois.	COMBY. *Gaz. des hôp.*, 21 et 23 juillet 1891.	Examen électrique. Réaction de dégénérescence dans extenseurs communs des orteils et extenseurs propre du gros orteil; excitabilité électrique affaiblie dans le vaste interne.
Fièvre pendant 14 semaines. Soir 39°,4. Matin 38,4.	Guérison.	LANCEREAUX, *Gaz. des hôp.*, 8 et 13 août 1896.	

Paralysies consécutives à l'ingestion d'un

TABLEAU II.

SEXE ET AGE	CAUSES ET DÉBUT DE LA PARALYSIE	NATURE DE LA PARALYSIE
F.	Empoisonnement accidentel par une petite quantité d'arsenic.	Paralysie des 4 membres.
H.	Accident, bouteille contenant vin arsénié, début après quelques heures.	Membres inférieurs.
F. 28 ans.	8 grammes d'arsenic. Début après 8 jours.	Pieds et mains. Sensibilité abolie.
F.	Arséniate de potasse.	Paralysie du sentiment et du mouvement des mains, mouvements des membres inférieurs abolis, contractures des genoux.
Famille de 5 personnes.	Accident chez une personne.	1 bras paralysé.
H. 70 ans.	Erreur, 1/2 cuillerée à bouche d'arsenic en poudre.	Parésie des membres inférieurs.
	»	Paralysie des mains.
	Soupe contenant As.	Membres inférieurs, surtout.
F. 5 ans. F. 3 ans.	Erreur.	Impotence des membres.
H.	Empoisonnement.	Contracture des muscles fléchisseurs des 4 membres.
H. 27 ans.	4 grammes de vert de Schweinfurth, le lendemain début.	Paralysie des bras. Tremblement des doigts.
H.	4 grammes de vert de Schweinfurth.	Extrémités inférieures. Douleurs.
F.	Cuillerée à café de mort aux rats. Début le lendemain.	Paralysie des extrémités, tremblement.
	Cuillère à café de liqueur de Fowler. Début après phénomènes d'empoisonnement.	Paralysie des extrémités. Anesthésie des extrémites.
H. 12 ans.	Solution arsenicale. Début après vomissements.	Paralysie des membres inférieurs.
H.	Suicide, 1 scrupule d'As. début quelques heures après.	Main droite entièrement paralysée.
H.	»	Parésie des extrémités.
F. 37 ans.	Gâteaux contenant acide arsénieux. Début après les vomissements.	Parésie des membres inférieurs. Parésie des membres supérieurs, secousses douloureuses dans les membres.
H.	Fou avale une cuillerée à café d'oxyde blanc d'As. Début au bout d'une semaine.	Paralysie des membres. Douleurs.
F.	Suicide, 3 cuillerées à café d'As. Le 11e jour début.	Paralysie des membres.
H.	Suicide avec savon arsenical. Début après 7 semaines (soldat).	Paralysie des 4 membres, douleurs « signes d'ataxie » (?).

unique d'arsenic (tube digestif).

AUTRES PRINCIPAUX SYMPTOMES	ÉVOLUTION	INDICATION BIBLIOGRAPHIQUE
Éruption (?).	Guérison au bout de 10 mois.	DEHAEN, Ratio medendi, pars IX, 1767.
»	Guérison rapide.	BARRIER, *Journ. de méd.*, 1783.
Phénomènes gastro-intestinaux.	Guérison.	SCHAEFFER, *Journ. de Hufeland*, 1816.
»	»	BERNT, *Beiträge zur Gericht. Arzneik*, 1818.
»	Guérison, 6 mois.	MURRAY, *Edinb. med. surg. J.*, XVII.
Troubles digestifs, œdème des pieds.	»	FIELIZ, Neues magasin de Baldinger, 1789.
»	»	FALCONER, Essay on palsy.
Troubles digestifs, dyspnée longue.	»	PYL, Aufsätzte und Beobachtungen aus d. gericht. Arzneiwissenschaft, VIII.
Troubles digestifs.	La F. 3, morte.	HAEFFTER, Schweizerische Zeit. von Pommer.
»	2 mois.	LEURET, *Recueil périod.*, 1826.
»	»	KUMPELT, Henke's Zeit. 1846.
»	Mort 86 heures.	Id.
»	Guérison.	SPENGLER, Henke's Zeit. 1848.
Phénomènes d'empoisonnement.	»	M. HUSS, Chron. Alcoholskrankheit., Stokolm, 1852.
Vomissements.	Guérison rapide.	SERPH, *Med. chirurg. Review*, 1841.
»	Guérison rapide.	EMORY BISSEL, *Americ. J. of med. science*, 1848.
Vomissements.	Guérison (emploi du peroxyde de fer).	OPPLER, *Med. Zeitung in Preussen*, 1841.
Vomissements.	Morte en 1 an.	LEROY D'ÉTIOLLES, *Gaz. hebd.*, 1857.
»	Dure des mois.	SCHIPMANN, *Amer. J. of med. science*, 1848.
»	Dure longtemps.	CLARK, *Boston med. surg. Journ.* 1848.
»	Guérison en 4 mois.	ISIDORE et EICHNIGER, *Recueil de mém. de méd. militaire*, 1868.

SEXE ET AGE	CAUSES ET DÉBUT DE LA PARALYSIE	NATURE DE LA PARALYSIE
H.	Accident, mort aux rats. Début le 8e jour.	Paralysie des 4 membres. ane[illegible] douleurs.
F.	Erreur. As. pris pour de la craie.	Paralysie des extrémités inférie[illegible] sensibilité diminuée, atrophie mus[illegible]laire des extenseurs et fléchisseurs
	Quelques grains d'As. dans un gâteau. Le lendemain, tombe roide, sans perdre connaissance.	Contracture des membres.
H.	Erreur, As. pris pour bitartrate de potasse. Début un an après.	Jambes, pieds, bras, mains, dou[illegible] Sensibilité diminuée, crampes
H.	Accident, arséniate de soude. Début 15 jours après.	Membres inférieurs fortemen[illegible]sis, surtout membre inférieur dr[illegible] Diminution de la sensibilité [illegible] à droite, fourmillements.
H. 60 ans.	Mange dans un plat ayant contenu As.	Paralysie presque complète [illegible] membres inférieurs.
H. 19 ans.	Id.	Membres inférieurs.
H.	Erreur. 0gr,25 d'acide arsénieux. Début le 8e jour.	Membres inférieurs, puis sup[illegible] Anesthésie douloureuse. Œdème, atrophie musculaire.
F. 42 ans.	Suicide, cuillerée à soupe de mort aux rats. Début 2e et 3e jour.	4 membres : crampes, atrophie tre[illegible]blement, réflexes abolis.
H. 29 ans.	Ivresse, avale vert de Paris. Début le 6e jour.	Parésie des mains. Paralysie des jambes et du tr[illegible] crural, douleurs, sensibilité alt[illegible]
H. 27 ans.	Avale 2 à 3 onces de vert de Schweinfurth. Début au bout de 3 semaines.	Atrophie du deltoïde et des inter[illegible]seux. Tremblement des 3 premiers doigts
H. 25 ans.	Suicide, 3 grammes de mort aux rats.	Paraplégie. Anesthésie.
H.	Empoisonnement.	4 membres.
H. 38 ans.	1 seule dose de vin arsénié.	Parésie des 4 membres.
F. 19 ans.	1/2 cuillerée à thé d'une poudre arsenicale (?) contre épilepsie.	Paralysie des membres inférieurs parésie des membres supérieurs, a[illegible]teurs et adducteurs pris à l'avant-bras à la main; fléchisseurs et extenseurs des doigts, interosseux et opposant [illegible] pouce. Atrophie des muscles tou[illegible] réflexes indemnes. A la fin, paralysie des sphincters
F. 29 ans.	Suicide, 2 cuillerées à soupe de mort aux rats. Paralysie le lendemain de l'éruption.	Paralysie généralisée, douleur, a[illegible]phie, réactions électriques abolies [illegible] les extenseurs.

AUTRES PRINCIPAUX SYMPTOMES	ÉVOLUTION	INDICATION BIBLIOGRAPHIQUE
»	Guérison en 1 an.	*New Americ. N. Journ.*, 1851.
»	»	SCOLOSUBOFF, *Gaz. méd.*, 1875.
Envies de vomir sans vomissements.		HAANEMANN, Ueber die Arsenikvergiftung, p. 57.
Vomissements.	Amélioration 4 ans après.	MARCY et PETERS. *New materia medica*, p. 626.
»	Guérison au bout de 3 mois. »	ARAN, Soc. méd. des hôpitaux, 9 juin 1852.
Vomissements.	Guérison en 3 semaines.	BURTON, *Lancet*, 1884, p. 1189.
»	Guérison en 4 mois.	Id.
»	Guérison en 5 mois.	NAUNYN, *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1886, p. 555.
»	»	PETERSEN, *New York med. Record*, 1888, II, p. 124.
Desquamation.	Guérison très lente.	DANA, *Brain*, janv. 1887, p. 456.
»	Guérison en 8 semaines. La 3e semaine, rechute (??) à la suite d'exercice exagéré (??).	JAESCHLE, Th. de Breslau, 1882.
»	Guérison en 7 semaines.	Id.
Chute des cheveux, exanthème.	Guérison en 1 an.	RENNER, Th. Wurtzbourg, 1876.
Vomissements, diarrhée. Erythème de la peau des bourses et des cuisses.	Guérison en 1 mois.	MAILLET, Relation de l'affaire Pastré-Beaussier, P. BROUARDEL et POUCHET.
Vomissements, selles sanglantes, eruption bulleuse généralisée. Œdème des membres inférieurs.	Mort.	S. E. HENSCHEN, On arsenical paralysis (presented to the Royal Society of sciences of Upsala), sept. 1893. Cf. Recherches anatomo-pathol. au chapitre Anatomie pathologique.
Vomissements, diarrhée, éruption.	Généralisation puis état stationnaire 5 ans après. Guérison lente.	GILLES DE LA TOURETTE et GEORGES BROUARDEL. Cf. Obs.

Paralysies consécutives à une intox[illegible]

Tableau III.

SEXE ET AGE	CAUSES ET DÉBUT DE LA PARALYSIE	NATURE DE LA PARALYSIE
F.	Va au bal avec une robe de tarlatane teinte en vert (As). Début après le 5e danse.	Paralysie des pieds.
	Plaie cancéreuse de la jambe. Amputation, cautérisation des bourgeons avec pâte du frère Côme.	Paralysie des bras, faiblesse dans [illegible] membres inférieurs. Atrophie des extenseurs. Sensibilité émoussée.
F.	Pâte As sur le sein.	Paraplégie. Insensibilité des extrémités. Fourmillements. Douleurs.
F.	Caustique As sur la poitrine.	Paralysie (?).
H. 27 ans.	Se frotte pendant quelques jours avec une décoction d'acide arsénieux.	Paralysie incomplète des [illegible] inférieurs et affaiblissement très [illegible] noncé des supérieurs.
	Tapis vert contenant 60 p. 100 d'As 1 habitant de la chambre est pris.	Parésie des membres inférieurs. Douleurs le long du rachis.
H.	Ouvrier travaillant au vert de Schweinfurth (fleurs artificielles, féculage des etoffes. Au bout d'un an.	Parésie des membres inférieurs. Faiblesse des membres supér[illegible]
H. 40 ans.	Travaille 4 jours dans une fabrique de vert de Schweinfurth.	Membres inférieurs surtout, [illegible] bres en 1/2 flexion. Sensibilité émoussée.
	Fleuriste.	Atrophie de l'épaule, avant-[illegible] main.

on d'origine externe (application).

AUTRES PRINCIPAUX SYMPTOMES	ÉVOLUTION	INDICATION BIBLIOGRAPHIQUE
»	3 jours.	Blasius. Deutsche Klinik, 1860.
Tr. d'empoisonnement.	»	LEROY D'ÉTIOLLES. Sur la paralysie causée par l'As (*Gaz. hebdom.*, 1857, p. 441). Obs. I.
Abaissement de la température.	Guérison des bras en 15 jours et des jambes en 2 mois 1/2.	LEROY D'ÉTIOLLES. Obs. II.
»	»	Th. de MOTARD, Paris, 1835.
»	Guérison lente en 21 mois.	KRAUS. Des paralysies sans lésion matérielle appréciable, Liège, 1852.
»	»	GOULLON, Allgemeine homœop. Zeitung, 1853.
Boutons et ulcérations à la nuque, autour des narines et jusque dans les fosses nasales.	Amélioration par l'électrisation.	Observations de Th. ANGER, cité par LOLLIOT (th. de Paris 1868). Etude physiologique de l'As.
»	»	FERRAND. *Un. méd.*, 1872, p. 797.
»	Guérison.	HECKENLAUER, th. Wurtzbourg, 1880.

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

La pendaison, la strangulation, la suffocation, la submersion par M. P. Brouardel, doyen de la Faculté de médecine de Paris, membre de l'Institut. 1 vol., Paris, 1897. J.-B. Baillière, éditeur.

M. le professeur Brouardel, poursuivant l'œuvre qu'il a commencée il y a deux ans, vient de publier un nouveau recueil des leçons qu'il professe chaque année à la Faculté de médecine de Paris et cet ouvrage ne pourra manquer de trouver, près de ceux qu'intéressent les études de médecine légale, l'accueil qu'ils ont réservé à ses aînés.

Dans les deux volumes précédents que nous avons analysés dans ces *Archives*, M. Brouardel étudiait la mort subite et les asphyxies par les gaz. Cette nouvelle série de leçons comprend l'étude des asphyxies mécaniques comprenant la pendaison, la strangulation, la suffocation et la submersion.

Depuis Tardieu, les recherches anatomiques et physiologiques ont modifié l'interprétation de nombre de lésions auxquelles on accordait jusqu'alors une signification trop absolue. Aussi bien une revision générale de tous les documents recueillis était-elle nécessaire. C'est cette tâche que s'impose M. Brouardel, se proposant de souligner les incertitudes, de les faire connaître aux jeunes médecins légistes, de leur signaler les erreurs à éviter et de les mettre en garde contre les affirmations trop absolues.

C'est ainsi, par exemple, que les hyperhémies ou congestions toujours placées dans les parties déclives, sont souvent trompeuses, car elles ne sont fréquemment que des lésions cadavériques, des lésions de putréfaction, dues à un phénomène dont la notion est récente : la circulation posthume.

De même encore, les ecchymoses sous-pleurales et sous-péricardiques invoquées par Tardieu comme signes certains de suffocation, ont été depuis lors décrites dans la strangulation, la pendaison, la submersion, dans les lésions cérébrales, dans l'épilepsie, et dans nombre de maladies infectieuses.

Aussi le diagnostic médico-légal, comme le diagnostic clinique, doit-il reposer non pas sur un seul signe, mais sur un ensemble de signes.

Dans la *pendaison*, la mort peut survenir par un double mécanisme : par arrêt de la circulation cérébrale ou par privation d'air, et elle est beaucoup plus rapide dans le second cas que dans le premier. « Quand on est pendu haut et court, correctement, tous les phénomènes sont instantanés; mais lorsque la suspension est incomplète, l'un de ces mé-

canismes peut agir seul, et c'est souvent l'arrêt de la circulation qui prend alors le premier rang. »

M. Brouardel insiste longuement sur la pendaison incomplète, car c'est dans ces cas surtout que le crime est invoqué, alors qu'il y a souvent simplement suicide : la collection de dessins de Tardieu reproduite dans ce volume montre que la mort peut être déterminée par la suspension incomplète, le corps reposant couché, assis ou accroupi, les pieds ou les genoux touchant le sol.

M. Brouardel rappelle à titre d'exemple les débats retentissants que provoqua la mort du prince de Condé qu'il n'hésite pas à attribuer au suicide. Plus loin, il raconte l'histoire d'un jockey qui s'était pendu à Rouen: les pieds reposaient sur un tas de grains; un foulard passant en anse sous le cou avait servi à la pendaison. L'expert de Rouen conclut à l'impossibilité de la mort par pendaison incomplète et cette erreur entraîna la condamnation de l'accusé soupçonné d'assassinat,

La *strangulation*, à l'inverse de la pendaison, est beaucoup plus fréquemment criminelle qu'elle n'est accidentelle, bien qu'elle soit parfois un mode de suicide : telle fut la fin tragique de Pichegru.

La *suffocation* est généralement accidentelle et les enquêtes médico-légales ont souvent lieu au civil : c'est en effet le plus souvent d'ouvriers ensevelis dans une sablière, dans une mine, qu'il s'agit.

Ici le mécanisme de la mort est unique : elle survient par suite de la non-pénétration de l'air dans les bronches. La question de savoir si l'individu a été enfoui vivant ou mort est relativement assez facile à résoudre par les traces de violence qu'on retrouve sur le cadavre et par la présence dans les voies respiratoires ou digestives de matières pulvérulentes au milieu desquelles le corps a été trouvé.

Beaucoup plus complexe que les précédentes est l'histoire physiologique et médico-légale de la submersion, et le lecteur saura gré à M. Brouardel d'avoir consacré à cette étude la partie la plus grande de ses leçons.

La mort par submersion peut être subite, lorsqu'elle survient par ingestion; d'autres fois elle est brusque et survient environ au bout de quatre minutes, lorsque l'individu qui se noie coule à pic; d'autres fois elle est lente et peut tarder sept à huit minutes, lorsque l'individu qui se noie, après avoir disparu sous l'eau, revient à la surface, disparaît et remonte encore; dans une dernière catégorie de faits, la mort est accidentelle : l'individu qui se jette à l'eau tombe sur un piquet, sur le bordage d'un bateau, et se tue.

Les cas de submersion brusque ou lente sont de beaucoup les plus intéressants à étudier, et M. Brouardel résume en quelques pages les expériences qu'il entreprit avec P. Loye pour étudier le mécanisme de la mort par submersion brusque.

Pendant la submersion, la température s'abaisse, les battements cardiaques se ralentissent, la pression constante diminue progressivement.

« La mort par *submersion brusque* survient chez les chiens entre trois minutes et demie et quatre minutes. Depuis le moment de l'immersion jusqu'au dernier soupir, on peut distinguer cinq phases caractérisées surtout par les modifications respiratoires : *a*) phase de surprise ou de saisissement; *b*) phase de la résistance à la respiration et d'agitation; *c*) phase des grandes respirations avec arrêt des mouvements généraux; *d*) phase d'arrêt respiratoire avec perte de la sensibilité; *e*) phase du dernier soupir.

La résistance opposée, dans la seconde phase, à l'entrée de l'eau dans les voies aériennes n'est pas le fait de la fermeture glottique; elle est le résultat de l'immobilisation du thorax à la fois volontaire et involontaire, mise en jeu par l'action du liquide ambiant sur les nerfs sensibles de la peau, de la muqueuse naso-pharyngienne et de la muqueuse laryngo-trachéo-bronchique.

Ce sont les premières respirations succédant à la phase de résistance qui font en quelques secondes pénétrer brusquement la plus grande quantité d'eau dans les poumons.

Pendant la *submersion lente*, la mort est plus tardive, surtout chez l'enfant.

La fluidité du sang constatée chez les noyés par Devergie est due, ainsi que MM. Brouardel et Vibert l'ont démontré, à la pénétration de l'eau dans le sang, qui se fait par la voie pulmonaire. Il ne s'agit là nullement, d'ailleurs, d'absence de coagulation, mais bien de décoagulation, c'est-à-dire d'un phénomène cadavérique plus ou moins rapide, dont les conditions ne sont pas encore déterminées.

M. Brouardel insiste ensuite sur les signes qui permettent au médecin légiste de reconnaître si l'individu vivait quand il a été précipité dans l'eau ou si l'on n'y a jeté qu'un cadavre : la présence de l'écume bronchique, celle, dans le larynx, la trachée ou les bronches moyennes de sable, de boues de graviers, de débris de végétaux, ou d'aliments, l'augmentation du volume des poumons que M. Brouardel appelle l'emphysème aqueux, sont d'excellents signes. Néanmoins, on doit toujours tenir compte de la putréfaction qui fait disparaître rapidement les caractères de la submersion; aussi bien est-il fort important de pratiquer les autopsies le plus rapidement possible.

Après avoir étudié les trois phases de la putréfaction (la putréfaction gazeuse, la saponification et l'incrustation), M. Brouardel signale rapidement les caractères qui permettent d'élucider la question de savoir s'il y a eu accident, suicide ou homicide.

Mais nous devons savoir nous borner, dans l'analyse que nous esquissons, de ces leçons si attrayantes et si documentées. Nous ne pouvons cependant résister au désir de transcrire quelques conseils de prudence que M. le professeur Brouardel ne cesse de donner dans ses cours, et qui devraient être médités et suivis par tout médecin chargé d'une expertise médico-légale.

En règle générale, dit M. Brouardel, « il faut toujours faire complètement l'autopsie du cadavre que vous êtes chargés d'examiner, quelle que soit l'évidence des faits. » D'autre part, certains de nos confrères, devenus médecin experts malgré eux, ont une confiance en eux-mêmes vraiment trop grande. Tout médecin peut être appelé à faire une expertise; il ne peut se soustraire à son devoir lorsqu'il a été commis, mais il devrait au moins, s'il n'est pas préparé à la mission qui lui est imposée. se rendra compte de son insuffisance et demander conseil à des experts plus instruits.

E. Mosny.

Les chancres extra-génitaux, par A. Fournier, professeur à la Faculté, leçons recueillies par E. Fournier. — Rueff, 1896.

Le nouveau volume de M. Fournier vient compléter l'œuvre magistrale que l'illustre médecin de Saint-Louis a su élever à la syphilis. Cette affection si savamment étudiée par M. Fournier depuis près de trente ans, semblait ne plus devoir fournir de filon à poursuivre ; et cependant ce dernier volume est d'une extrême richesse de documents et d'observations cliniques.

Cette étude, comme le dit M. Fournier dès les premières pages, ne comporte pas seulement l'intérêt de curiosité qui peut se rattacher à des accidents de localisation insolite, plus ou moins bizarre en nombre de cas, extraordinaire même quelquefois. Il s'y rattache, en outre, un double intérêt bien autrement sérieux, bien autrement digne de l'attention, à savoir, 1° un *intérêt clinique*, dérivant de la connaissance de lésions qui s'imposent fréquemment au médecin dans sa pratique courante et à propos desquelles une erreur diagnostique court risque d'aboutir aux plus regrettables conséquences ; 2° un *intérêt prophylactique*, issu de ce fait que l'histoire même de ces chancres extra-génitaux con stitue la réfutation par excellence d'un vieil et dangereux préjugé fortement accrédité près des gens du monde, préjugé d'après lequel la syphilis ne serait qu'une maladie de provenance exclusivement vénérienne ; d'où il suit que pour s'en préserver à coup sûr, il suffirait de ne pas s'y exposer. Or, autant par leur fréquence que par leur siège, les chancres extra-génitaux protestent contre cette sotte et dangereuse erreur.

C'est ainsi qu'en compulsant sa statistique personnelle, M. Fournier nous donne des chiffres intéressants : sur 100 chancres il en a observés de 6 à 7 extra-génitaux. Et cette proportion est bien inférieure à la réalité, car bon nombre de chancres extra-génitaux restent ignorés ou ne sont pas diagnostiqués. Et de tous ces chancres extra-génitaux les plus fréquents sont ceux de la région céphalique (484 cas sur 642).

Nous ne pouvons, dans cette analyse nécessairement écourtée, suivre l'auteur page par page : il nous suffira de dire que chaque région

est décrite séparément avec les différentes variétés de chancres ; et pour ne citer qu'un exemple, les chancres labiaux sont divisés en types croûteux, érosif, papuleux, hypertrophique, ulcéreux, phagédénique, nain : autant de causes d'erreurs pour les médecins peu familiarisés avec ces études spéciales.

Le dernier chapitre est consacré au pronostic général de ces chancres extra-génitaux : cette question si importante, si discutée, a été résolue, preuves en main, par M. Fournier. On sait qu'il est admis que ces chancres extra-génitaux sont plus graves et donnent lieu à des complications plus redoutables. Par une étude très ingénieuse de sa statistique, M. Fournier arrive à d'autres conclusions : pour lui, ces chancres n'ont ni gravité supérieure, ni gravité inférieure à celle des chancres de n'importe quelle localisation. Ils ne sont ni plus ni moins dangereux que les chancres génitaux. Ils comportent, au total, le pronostic commun à tout chancre. Le caractère intensif ou malin qu'affectent parfois les syphilis extra-génitales, relève bien moins de la spécialisation de siège de leur accident originel que du terrain organique sur lequel elles sont appelées à évoluer.

Et M. Fournier passe en revue les trois ordres de syphilis extra-génitales qui, de par les méfaits inscrits à leur bilan, semblent spécialement dignes du renom de « mauvaise syphilis » qui s'y rattache actuellement : ce sont la syphilis d'origine mammaire, la syphilis d'origine digitale et la syphilis dérivée du vaccin. « Pour chacun de ces trois ordres de syphilis, conclut M. Fournier, nous avons été conduits à reconnaître que la gravité indéniable dont ils font preuve quelquefois n'est qu'une *gravité d'emprunt*, si je puis ainsi parler, une gravité qui ne leur est en rien propre, mais qui, bien plus rationnellement et plus sûrement, doit être imputée soit à des circonstances étrangères surajoutées, soit à des conditions essentiellement *individuelles* et toutes spéciales aux sujets affectés, telles que conditions d'âge, de constitution, de personnalité, de prédispositions morbides, de débilitation préalable, de mauvaise hygiène, de mauvais traitement ou d'absence de traitement, etc. »

On lira avec grand intérêt le chapitre des chancres de la main par exemple où cette question du *terrain* est exposée d'une façon si nette et si dramatique, pourrait-on dire, à propos du chancre digital qui s'observe chez le médecin.

Nous avons essayé de montrer aux lecteurs des Archives, sans entrer dans tous les détails, ce qu'était le livre de M. Fournier : 12 belles planches en couleurs viennent encore faciliter la lecture.

Disons, en terminant cet exposé, que le maître de l'hôpital Saint-Louis a su écrire un volume sur ce sujet délicat dans un style précis, clair et modéré, sans avoir besoin de recourir au latin, qui dans les mots brave l'honnêteté.

A. Martha.

TABLE PAR NOMS D'AUTEURS DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME VIII

MÉMOIRES ORIGINAUX

HISTOIRE ET CRITIQUE

ANALYSES ET BIBLIOGRAPHIE

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE TOME VIII

A

F

G

H

I

K

L

M

O

P

S

T

V

TABLE DES PLANCHES HORS TEXTE

CONTENUES DANS LE TOME VIII

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères — 34372.

